

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde

(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. R. Felix)

Charité, Campus Virchow-Klinikum

Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin

Elektronenstrahltomographische Herzdiagnostik

Der Medizinischen Fakultät Charité der
Humboldt-Universität zu Berlin
als Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia legendi
für das Fach Diagnostische Radiologie

vorgelegt von
Dr. med. Friedrich Knollmann
Berlin 2000

Dekan: Prof. Dr. med. J. W. Dudenhausen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. W.G. Daniel
2. Prof. Dr. med. M. Reiser

Datum der Einreichung: 28.9.2000
Datum der Habilitation: 4.12.2001

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	
1. Ziele der computertomographischen Herzdiagnostik	1
2. Computertomographische Methoden zur Herzdiagnostik	2
2.1. Konventionelle Computertomographie	2
2.2. Elektronenstrahltomographie	3
2.3. Spiral-Computertomographie	4
2.4. Mehrzeilendetektor-Computertomographie	4
2.5. Synchronisation der Aufnahme mit dem Herzrhythmus	5
2.6. Experimenteller Vergleich von CT-Techniken für die Herzbildgebung ..	6
2.6.1. Experimentelles Modell	6
2.6.2. Konventionelle CT	12
2.6.3. Elektronenstrahltomographie	15
2.6.3.1. Einzelschichtmodus	15
2.6.3.2. Mehrschichtmodus	16
2.6.4. Spiral-CT: EKG-getriggerte Einzelschichtaufnahmen in Subsekundentechnik	17
2.6.5. Spiral-CT: EKG-Gating mit dem Mehrzeilendetektor-CT	19
2.6.6. Interpretation der Phantommessungen	20
2.6.6.1. Determinanten der Bildqualität	20
2.6.6.2. Zeitliche Bezüge	21
2.6.7. Zukünftige Anwendungen	23
2.7. Strahlenexposition	27
2.7.1. Stellenwert der Strahlenexposition bei der Herzbildgebung	27
2.7.2. Abschätzung der Exposition in der Computertomographie des Herzens	27

2.7.2.1. Messung der koronaren Kalklast mit der Elektronenstrahltomographie	28
2.7.2.1.1. EBT-Untersuchungsprotokoll	28
2.7.2.1.2. Ergebnisse der eigenen Dosimetrie	28
2.7.2.1.3. Berechnung der effektiven Dosis	29
2.7.2.2. Messung der koronaren Kalklast mit der Mehrzeilendetektor-CT	30
2.7.2.2.1. Abschätzung der Exposition durch EKG-getriggerte Mehrzeilen-CT	31
2.7.2.2.2. Abschätzung der Exposition durch Mehrzeilen-CT mit retrospektivem EKG-Gating	31
2.7.3. Abschätzung der Exposition bei der invasive Koronarbildgebung ..	32
2.7.4. Vergleich der Expositionswerte durch verschiedene Untersuchungsmethoden	32
3. Elektronenstrahltomographische Untersuchungen zur koronaren Herzerkrankung nach Herztransplantation	35
3.1. Stellenwert der Herztransplantation als Therapie der terminalen Herzinsuffizienz	35
3.2. Limitationen der Herztransplantation	35
3.3. Diagnose der Transplantatvaskulopathie	38
3.4. Quantifizierung koronararterieller Verkalkungen mit der Elektronenstrahltomographie	39
3.4.1. Ziel	42
3.4.2. Methoden	42
3.4.2.1. Patienten	42
3.4.2.2. Elektronenstrahltomographische Untersuchung	45
3.4.2.3. Quantifizierung der koronaren Kalklast	46
3.4.2.4. Invasive Diagnostik	47

3.4.2.4.1. Koronarangiographie	47
3.4.2.4.2. Intrakoronare Sonographie	47
3.4.2.5. Methodenvergleich	48
3.4.3. Ergebnisse.....	50
3.4.3.1. Elektronenstrahltomographische Kalklastmessung.....	50
3.4.3.2. Koronarangiographie	60
3.4.3.3. Zusammenhang zwischen Kalkscore und Koronarstenosen	64
3.4.3.4. Intrakoronare Ultraschalluntersuchung	67
3.4.3.5. Zusammenhang zwischen den koronarangiographischen Befunden und dem Grad der Intimaproliferation im intrakoronaren Ultraschall	70
3.4.3.6. Zusammenhang zwischen Kalkscore und dem Grad der Intimaproliferation im intrakoronaren Ultraschall	70
3.4.3.7. Vergleich der koronararteriellen Verkalkungen im EBT und im intrakoronaren Ultraschall	76
3.4.3.8. Prognostische Bedeutung des Kalkscores	77
3.4.4. Vergleich unterschiedlicher Scoring-Algorithmen.....	81
3.4.4.1. Direkter Vergleich der Score-Werte	83
3.4.4.2. Vergleich der Diagnostischen Qualität.....	89
3.4.4.3. Übertragbarkeit von unterschiedlichen Scoring-Methoden und Bewertung	92
3.4.5. Interpretation der Gesamtkalkscores.....	94
3.5. Stellenwert der elektronenstrahltomographischen Koronarkalkquantifi- zierung im Vergleich mit anderen Diagnosemethoden der koronaren Herzerkrankung.....	99
3.5.1. Schlußfolgerung	105
3.6. Thorakale Fettverteilungsmuster	106

3.6.1. Bedeutung für die Diagnose einer koronaren Herzerkrankung nach Herztransplantation.....	115
3.6.2. Pathophysiologische Implikationen	116
3.7. Zukünftige Anwendungen	118
4. Weitere Anwendungsmöglichkeiten der Elektronenstrahltomographie in der Koronardiagnostik	120
4.1. Darstellung koronararterieller Stenosen	120
4.1.1. Optimierung der kontrastmittelgestützten EBT-Koronarographie .	120
4.1.1.1. Variabilität der koronararteriellen Kontrastmittelanflutung	120
4.1.1.2. Bestimmung der notwendigen Kontrastierung	123
4.1.1.3. Optimierung der Kontrastmittelinjektion anhand eines pharmakokinetischen Modells	129
4.1.2. Anwendungen der elektronenstrahltomographischen Koronarangiographie.....	134
4.2. Elektronenstrahltomographische Untersuchungen der Myokardperfusion	141
4.2.1. Methodik.....	143
4.2.2. Ergebnisse.....	147
4.2.3. Bewertung.....	154
4.2.3.1. Limitationen der Perfusionsquantifizierung	156
4.2.3.1.1. Verbesserung der Bolusgeometrie durch Kochsalznachinjektion.....	156
4.2.3.1.2. Potential intravaskulär verbleibender Kontrastmittel	161
4.2.3.1.3. Randbedingungen der Perfusionsmessung.....	164
4.2.4. Klinisches Potential.....	165
4.3. Messung von Wandbewegungsstörungen	166
4.4. Vergleich mit anderen Methoden der Perfusionsdiagnostik	168

Literatur	170
Danksagungen	

Zusammenfassung

Schon bei Einführung der Röntgencomputertomographie (CT) in die klinische Diagnostik vor fast 30 Jahren erregte die CT-Untersuchung des Herzens besonderes Interesse. Die technische Fortentwicklung hat seit kurzem durch Verkürzung der Aufnahmezeit artefaktarme Abbildungen ermöglicht. Mit der Elektronenstrahlcomputertomographie kann bei einer zeitlichen Auflösung von 50 ms die Herzbewegung eingefroren werden, und moderne konventionelle CT-Geräte erreichen eine zeitliche Auflösung von bis zu 250 ms. Um die verschiedenen Methoden der computertomographischen Herzdiagnostik miteinander zu vergleichen und Unterschiede zu objektivieren, wurde das ventrikuläre Kreislaufunterstützungssystem Novacor bei verschiedenen Herzfrequenzen abgebildet. Nur mit der Elektronenstrahltomographie gelang es, die Pumpenbewegung praktisch unabhängig von der Herzfrequenz nahezu artefaktfrei abzubilden, während es mit EKG-Triggerung oder retrospektivem Gating von Mehrzeilendetektor-Spiral-CT-Daten gelang, bei begrenzter Herzfrequenz eine artefaktarme Darstellung in der Diastole zu erreichen. Für die Quantifizierung koronararterieller Verkalkungen ist jedoch bislang mit dieser Methode eine deutlich höhere Strahlenexposition als mit der Elektronenstrahltomographie angewendet worden.

Die Quantifizierung koronararterieller Verkalkungen mit der Elektronenstrahltomographie hat sich als ein genaues nichtinvasives Instrument der Risikostratifizierung bei koronarer Herzerkrankung erwiesen.

Obwohl die Herztransplantation heute als etablierte Therapie der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz akzeptiert ist, wird der langfristige Behandlungserfolg durch das Auftreten einer koronararteriellen Intimaproliferation, der sog. Graftsklerose, limitiert. Um die Eignung der Elektronenstrahltomographie für die Diagnostik der Graftsklerose zu prüfen,

wurden 112 Patienten zwischen einem und 153 (Median: 46) Monate nach Herztransplantation untersucht. Die koronararterielle Kalklast wurde mit der Agatston-Methode quantifiziert und mit den Ergebnissen der Koronarangiographie und der intrakoronaren Ultraschalluntersuchung verglichen. Koronararterielle Verkalkungen fanden sich bei 84 Patienten (75%). In der Koronarangiographie wiesen 16 Patienten eine >50% Stenose auf, deren Agatston-Score nur in einem Fall unter 55 lag ($p < 0,0001$). Bei Verwendung dieses Grenzwerts ergab sich eine Sensitivität der Elektronenstrahltomographie von 94%, eine Spezifität von 79%, ein positiver Vorhersagewert von 43% und einer negativer Vorhersagewert von 99%. Die intrakoronare Ultraschalluntersuchung bestätigte bei allen Patienten mit einem Kalkscore von >9 das Vorliegen verkalkter Plaques. Der Gesamtkalkscore (total calcium score, TCS) bei Patienten ohne Intimaproliferation lag bei 0 (25. Perzentile: 0, 75. Perzentile: 0), während Patienten mit akzelerierter Transplantatvaskulopathie einen medianen Score von TCS=41 (25. Perzentile: 9, 75. Perzentile: 98, $p < 0,0001$) aufwiesen. Im Verlauf über neun bis 27 Monate nach der EBT-Untersuchung zeigte sich ein signifikant längeres ereignisfreies Überleben der Patienten ohne höhergradige Koronarsklerose von $23 \pm 0,4$ Monaten gegenüber $15 \pm 1,1$ Monaten bei Patienten mit einem Kalscore von > 54 ($p < 0,0007$). Die Elektronenstrahltomographie hat sich damit als ein vielversprechendes Verfahren zur nichtinvasiven Diagnose einer koronaren Herzerkrankung nach Herztransplantation erwiesen.

In einem Vergleich dreier verschiedener Algorithmen zur Kalkquantifizierung zeigte sich bei zwei verschiedenen Implementierungen des Agatston-Verfahrens zwar eine signifikante Korrelation, gleichwohl ließen sich im direkten Vergleich als auch hinsichtlich der diagnostischen Qualität bedeutsame Unterschiede darstellen.

Die Transplantatvaskulopathie wird u.a. auf eine Lipidstoffwechselstörung zurückgeführt. Solche metabolischen Störungen führen bei nicht herztransplantierten Patienten zu einer viszeralen Umverteilung der Fettgewebsskompartimente, die mit Hilfe computertomographischer Methoden besonders genau zu erfassen sind. Bei 60 der herztransplantierten Patienten konnte die Fettgewebsverteilung aus den elektronenstrahltomographischen Aufnahmen bestimmt werden, ohne daß sich jedoch ein diagnostisch bedeutsamer Zusammenhang zwischen viszeraler Fettgewebsverteilung und Koronarstenosen oder Intimaproliferation herausstellte. Die fehlende Fettgewebsumverteilung bei zunehmender Dauer der postoperativen Medikamenteneinnahme impliziert jedoch, daß der Fettstoffwechsel möglicherweise nicht der entscheidende ätiologische Faktor einer Transplantatvaskulopathie ist.

Weitere Möglichkeiten, mit der Elektronenstrahltomographie eine koronare Herzerkrankung zu erfassen, bestehen in der direkten Darstellung koronararterieller Stenosen nach intravenöser Kontrastmittelgabe und in der myokardialen Perfusionsmessung. Bei fünf Göttinger Minischweinen wurde in Narkose und bei gesteuerter Ventilation eine elektronenstrahltomographische Perfusionsuntersuchung durchgeführt, indem 0,5 ml/kg des nichtionischen Röntgenkontrastmittels Iopromid in den rechten Vorhof injiziert wurden. Beide Ventrikel wurden mit sechs Schichten parallel zur kurzen Herzachse vollständig erfaßt. Die Myokardperfusion wurde aus den myokardialen Dichteverläufen in den großen koronararteriellen Versorgungsgebieten über etwa eine Minute berechnet. Durch Ligatur der linken Herzkranzarterie wurde experimentell eine Myokardischämie ausgelöst. Die Wirkung einer pharmakologischen Belastung mit 0,6 mg/kg Dipyridamol wurde mit der Untersuchung in Ruhe verglichen. Im Ruhezustand nahm die Myokarddichte nach Kontrastmittelinjektion um 28 ± 1 HU zu. Nach pharmakologischer Belastung lag die Dichtezunahme bei 30 ± 2

HU, während die Dichte in ischämischem Myokard nur um 10 ± 2 HU zunahm (ANOVA, $p < 0,0002$). Die kontrastmittelgestützte Elektronenstrahltomographie vermag bei pharmakologischer Belastung ischämisches Myokard von normal perfundiertem abzugrenzen und kann also zur Perfusionsdiagnostik genutzt werden. Zukünftige Untersuchungen werden die Anwendbarkeit der experimentellen Perfusionsmessungen klinisch validieren müssen.

1. Ziele der computertomographischen Herzdiagnostik

Als Schlüsselproblem der bildgebenden Herzdiagnostik treten Erkrankungen der Herzkranzgefäße in der Vordergrund anwendungsbezogener Betrachtungen. Die koronare Herzerkrankung stellt heute die häufigste einzelne Todesursache in der westlichen Welt dar. Etwa die Hälfte aller Todesfälle in Deutschland ist auf Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems zurückzuführen, nämlich etwa 430 000 Todesfälle im Jahr¹. Die demographischen Daten Deutschlands ähneln in dieser Beziehung sehr denen der USA mit 207 bzw. 214 durch Herz-Kreislauserkrankungen hervorgerufenen Todesfällen je 100000 Einwohner und Jahr². Nach diesen Daten ist etwa die Hälfte der kardiovaskulär verursachten Todesfälle auf die koronare Herzkrankheit zurückzuführen. Nach der speziellen Anamnese bietet die klinische Untersuchung nur wenig Aufschluß über den Zustand der Herzkranzgefäße, so daß die Abbildung der Koronarien eine Schlüsselstellung für die Diagnose und Behandlung einnimmt. Der Stellenwert der konventionellen Koronarangiographie als Standardverfahren ist bis heute unbestritten, obwohl diese Methode bedeutsame Risiken beinhaltet und erhebliche Kosten verursacht. In größeren Patientengruppen starben 0,1% der Patienten bei der Herzkatheteruntersuchung, und 1,7% erlitten schwerwiegende Komplikationen³. Allein 1998 wurden in Deutschland über 510000 diagnostische Linksherzkatheteruntersuchungen durchgeführt⁴, die Kosten von weit über 800 Millionen DM verursachten⁵. Bei dieser Häufigkeit sind somit über 8500 schwere Komplikationen und über 500 katheterbedingte Todesfälle im Jahr zu erwarten. Seit 1979 hat die Zahl diagnostischer Herzkatheteruntersuchungen um den Faktor 17 stetig zugenommen⁸. Diese dramatische Zunahme läßt andere, nichtinvasive Diagnosemethoden besonders attraktiv erscheinen.

Weitere Indikationen für die bildgebende Herzdiagnostik, wie z.B. Erkrankungen der Herzklappen, werden heute durch die Ultraschall-Echokardiographie so genau beurteilt, daß eine aufwendigere Methode meist nicht benötigt wird.

2. Computertomographische Methoden zur Herzdiagnostik

2.1. Konventionelle Computertomographie

Schon bald nach der Einführung der Röntgencomputertomographie (CT) in die klinische Radiologie durch Hounsfield im Jahre 1972⁶ wurde das Indikationsspektrum vom Kopf auf den Körperstamm erweitert. Wesentliche Faktoren der computertomographischen Bildqualität wie Bildkontrast, Bildrauschen, örtliche Auflösung und zeitliche Auflösung wurden zu diesem Zeitpunkt als ausschlaggebend für die weitere Entwicklung erkannt⁷. Das stillstehende Herz ließ sich auch bei geringer zeitlicher Auflösung schon zu diesem Zeitpunkt detailliert abbilden, so daß die Aufnahmegeschwindigkeit als Hauptlimitation für die klinische Anwendung der CT am Herzen deutlich wurde⁸. Bei der Einführung der Computertomographie in die klinische Diagnostik des Körperstamms im Jahre 1975 dauerte die Aufnahme eines einzigen computertomographischen Schnittbilds noch sieben Minuten⁹. Bereits zu diesem Zeitpunkt wurde aus der physiologischen Organbewegungsgeschwindigkeit abgeleitet, daß für eine artefaktfreie Darstellung der Abdominalorgane und der extrakardialen Thoraxorgane eine Verkürzung der Aufnahmezeiten auf 2 s, und für eine artefaktfreie Darstellung der Herzbewegung eine Verkürzung auf 50 ms notwendig sind^{10, 11}. Zur ausreichend genauen Erfassung der Endsystole ist eine zeitliche Auflösung von

50 ms notwendig, während diastolische Aufnahmen bei begrenzter Pulsfrequenz auch mit einer zeitlichen Auflösung von etwa 500 ms noch gelingen können¹². Technische Verbesserungen haben seither eine erhebliche Beschleunigung der Bildgewinnung erbracht¹³. Bei Aufnahmezeiten von 10 s wurden zwar bestimmte anatomische Strukturen erkennbar¹⁴, aber auch mit Aufnahmezeiten von 4,5 s pro Bild ließen sich Funktionsparameter nur unbefriedigend erfassen¹⁵. Das Ziel, mit einer nichtinvasiven Schnittbildmethode die Herzanatomie und -bewegung abbilden zu können, führte zur Entwicklung der Elektronenstrahltomographie.

2.2. Elektronenstrahltomographie

Die Elektronenstrahl-Computertomographie ist eine Röntgen-Computertomographiemethode, bei der als Röntgenstrahlenquelle statt einer sich um den Patienten drehenden Röntgenröhre ein durch elektromagnetische Felder abgelenkter Elektronenstrahl um den Patienten rotiert. Der Strahl trifft auf seiner Kreisbewegung auf einen Wolframanodenring und erzeugt dort Röntgenstrahlen, die dann analog zur konventionellen CT-Technik zur Erstellung eines Computertomographiebildes verwendet werden. Durch den Verzicht auf eine sich mechanisch drehende Röntgenröhre wird eine zeitliche Auflösung von 50 ms je Bild erreicht. Zwei parallele Detektorenreihen erlauben die simultane Akquisition von zwei parallelen Schnittbildern. Durch Verwendung von vier parallel angeordneten Wolfram-Anodenringen können bis zu acht parallele Schnittbilder im Abstand von wenigen Millisekunden aufgenommen werden.

Die Elektronenstrahltomographie ist eine für Herzuntersuchungen optimierte Röntgencomputertomographiemethode, die allerdings noch auf weltweit etwa

120 Zentren beschränkt ist. Die kurzen Aufnahmezeiten bedingen ein gegenüber konventionellen CT-Systemen höheres Bildrauschen, das diese Methode bei außerthorakalen Anwendungen limitiert.

2.3. Spiral-Computertomographie

Die meisten radiologischen Einrichtungen verwenden heute sogenannte Spiral-CT-Geräte, mit denen kontrastmittelgestützte Untersuchungen innerhalb eines Atemanhaltenmanövers abgeschlossen werden können¹⁶. Die Aufnahmedauer ist mit diesen Geräten in den vergangenen Jahren auf bis zu 250 ms reduziert worden, so daß Anwendungen in der kardiovaskulären Computertomographie in zunehmenden Maße attraktiv werden. Die nun möglichen höheren Aufnahmegeschwindigkeiten werden vor allem durch eine schnellere Rotation der Röntgenröhre und den Einsatz mehrerer paralleler Detektorenreihen erreicht.

2.4. Mehrzeilendetektor-Computertomographie

Bereits vor Einführung der Spiralcomputertomographie waren EKG-gating-Verfahren für die computertomographische Herzdiagnostik getestet worden, die Daten aus einer kürzeren Phase mehrerer Herzschläge zu einem zeitlich höherauflösenden Bild zusammensetzten^{17,18,19}. Dabei waren acht Röhrenumläufe notwendig, um eine Schicht mit einer nominellen zeitlichen Auflösung von etwa 100 ms abbilden zu können. Diese Methode hat sich jedoch auch wegen der damit verbundenen erheblichen Strahlenexposition klinisch nicht durchsetzen können. Durch die lange Aufnahmedauer für den

vollständigen Datensatz waren mit diesem Vorgehen mehrere Atemanhaltemanöver für die Erstellung eines einzigen zeitlich hochauflösenden Schnittbildes notwendig, so daß die gewonnenen Bilddaten nicht mehr ortskonstant in Bezug auf die anatomischen Herzstrukturen waren. Die in jüngerer Zeit eingeführte Möglichkeit, mit mehreren parallel angeordneten Detektoren mehrere Schichten gleichzeitig aufnehmen zu können²⁰, hat die vollständige Abbildung des ganzen Herzens in einem Atemanhaltemanöver ermöglicht.

2.5. Synchronisation der Aufnahme mit dem Herzrhythmus

Für die Herzbildgebung mit konventionellen CT-Geräten stehen damit zwei prinzipiell unterschiedliche Zugänge zur Verfügung, nämlich die prospektive CT-Triggerung und die retrospektive Rekonstruktion von Bildern aus bestimmten Herzphasen, das sog. EKG-Gating. Während beim Trigger-Verfahren die R-Zacke des Oberflächen-EKGs automatisch mit einer wählbaren Verzögerung die Aufnahme einer einzelnen Röhrenrotation auslöst, benötigt das Gating-Verfahren einen Bilddatensatz mit einer deutlichen Redundanz der Datenakquisition²⁰. Durch Zuordnung bestimmter Bilddaten zum gewünschten Aufnahmezeitpunkt im mitaufgezeichneten Oberflächen-EKG kann aus diesem Volumendatensatz dann eine Bildrekonstruktion zu bestimmten Herzphasen angefertigt werden^{21, 22}. Die Weite des rekonstruierten zeitlichen Fensters hängt dabei davon ab, mit welcher Redundanz die Bilddaten aufgezeichnet wurden. Daher benötigen Aufnahmen mit hoher zeitlicher Auflösung eine besonders hochredundante Bilddatenakquisition, die dann auch eine entsprechende Strahlenexposition bedingt. Vorteil der retrospektiven Rekonstruktion ist jedoch, daß der Zeitpunkt der Rekonstruktion nach Untersuchungsende noch

geändert werden kann und sogar mehrere Rekonstruktionen zu unterschiedlichen Phasen des Herzzyklus möglich sind.

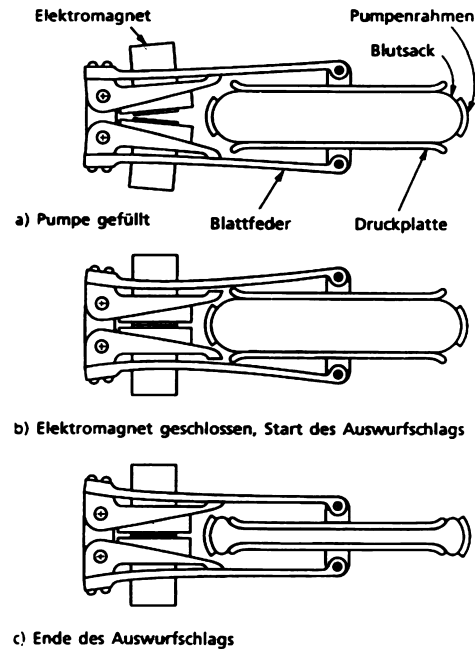
Mit der nun verfügbaren Vielfalt konventioneller Ansätze für eine computertomographische Herzdiagnostik stellt sich die Frage, in wieweit die Vorteile der Elektronenstrahltomographie noch im klinischen Einsatz zum Tragen kommen. Da ein direkter Vergleich am Menschen mit einer mehrfachen Strahlenexposition einherginge, und die exakt gleichen Untersuchungsbedingungen (z.B. Herzfrequenz) bei zwei seriellen Untersuchungen selten gewährleistet sind, bietet sich zunächst ein ex vivo Vergleich²⁰ der unterschiedlichen Methoden an.

2.6. Experimenteller Vergleich von CT-Techniken für die Herzbildgebung

2.6.1. Experimentelles Modell

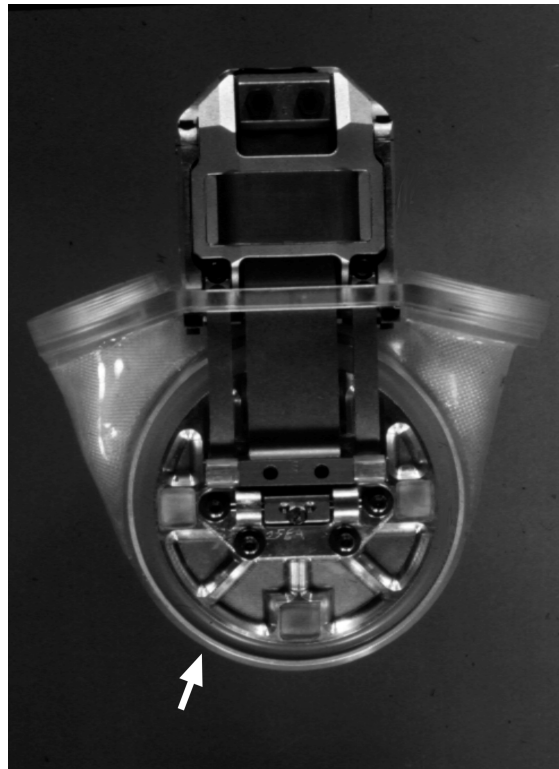
Das kommerziell verfügbare ventrikuläre Kreislaufunterstützungssystem Novacor N100 LVAS (Baxter, Unterschleißheim) wird zur hämodynamischen Unterstützung terminal herzinsuffizienter Patienten verwendet. Das System besteht aus einem Kunststoffventrikel, der periodisch von zwei Aluminiumdruckplatten komprimiert wird (Abb. 1 und 2).

Abb. 1 Schematische Darstellung des Novacor Herzunterstützungssystems.



Die Bewegung der Pumpenkammerwand ähnelt der Kinetik menschlicher Herzkammerwände. Dieses System wurde in einem geschlossenem Kreislaufmodell mit einem Gefäßreservoir und wählbarem Gefäßwiderstand untersucht. Alle computertomographischen Aufnahmen wurden an einer definierten Stelle nahe der Spitze des Kunstventrikels angefertigt.

Abb. 2 Aufsicht auf das Novacor Herzunterstützungssystem und die Aluminiumdruckplatte (→).



Dieses Bewegungsphantom wurde mit einem Standard Spiral-CT-Gerät untersucht (Somatom Plus S, Siemens, Erlangen, Rotationszeit 1 s), mit dem Elektronenstrahltomographen (Evolution XP, Siemens, Erlangen), außerdem mit einem EKG-getriggerten modernen Spiral-CT-Gerät (Somatom Plus 4 mit einer work in progress Aufrüstung für EKG-Triggerung, SubSecond Cardio, Siemens, Erlangen), und einem EKG-steuerbaren Mehrzeilen-Detektor-CT (Somatom Plus Vier Volume Zoom, mit einer work in progress Aufrüstung für EKG-Triggering und EKG-Gating, Siemens, Erlangen) (Tab. 1).

Tab. 1 Untersuchte CT-Methoden zur Herzdiagnostik

Gerät	Trigger	Gating	Rotationszeit (ms)	Spiral-CT	zeitl. Auf- lösung (ms)
Somatom					
Plus S	-	-	1000	-	1000
Somatom					
Plus 4	+	-	750	-	500
Somatom					
Volume					
Zoom	+	+	500	+	250 (115)*
EBT	+	-	-	-	100 (50)

* bei EKG-Gating unter Verwendung einer speziellen Rekonstruktionsmethode, nur bei ausgesuchten Untersuchungskonstellationen anwendbar

Das Schlagvolumen wurde bei 60 ml konstant gehalten. Das Ventrikellumen lag bei 70 ml, das Residualvolumen bei 10 ml. Die Pumpfrequenz wurde für verschiedene Vergleiche entsprechend den technischen Spezifikationen der CT-Geräte gewählt:

Für die nicht synchronisierbaren Aufnahmen an einem Standard Spiral-CT-Gerät wurde die Pumpfrequenz mit 30, 60, 90 und 120/min gewählt. Für die reproduzierbare Synchronisation der EKG-gesteuerten Aufnahmen wurden die Herzfrequenzen 60, 70, 80, 90, 100 und 120/min mit einem EKG-Synthesizer (Heart Simulator Model 3550, St. Jude Medical, Sylmar, CA, USA) erzeugt und das simulierte EKG-Signal zeitgleich zur Steuerung des Novacors und des CT-Gerätes verwendet. Das Novacor wurde auf einen Kontraktionsbeginn 150 ms

nach der R-Zacke des EKGs eingestellt. Als Kreislaufmedium diente Leitungswasser. Die Auswurfleistung des Kreislaufunterstützungssystems war linear frequenzabhängig mit 1,8 l/min bei 30 Schlägen/min, 3,6 l/min bei 60 Schlägen/min und 5,4 l/min bei 90 Schlägen/min. Die maximale Füllungsgeschwindigkeit von 280 ml/s und die maximale Auswurfgeschwindigkeit von 440 ml/s waren von der Pumpfrequenz unabhängig.

Eine Vortestung bei stillstehender Pumpe mit dem Somatom Plus S ergab eine Artefaktoptimierung bei maximaler Röhrenspannung (137 kV) und -stromstärke (275 mA) sowie 2 mm Kollimierung. Es wurden dann bei allen Aufnahmen 12 konsekutive Aufnahmen an derselben Schichtposition mit diesen Parametern aufgenommen und mit einem Rekonstruktionskern mit der höchsten verfügbaren Ortsauflösung rekonstruiert²³.

Für die Aufnahmen mit dem Elektronenstrahltomographen wurde bei 100 ms zeitlicher Auflösung im Einzelschichtmodus eine Schichtdicke von 1,5 mm gewählt. Im Mehrzeilenmodus mit 50 ms zeitlicher Auflösung war die Schichtdicke mit 7 mm festgelegt und nicht vom Anwender verstellbar. Weder Spannung noch Stromstärke des Elektronenstrahls sind vom Anwender verstellbar. In beiden Modi wurden bei 40% und 80% des RR-Intervalls Aufnahmen gewonnen. Außerdem wurden Cine-Sequenzen des schlagenden Phantoms aufgenommen und bei einem Rekonstruktionsfeld von 18 cm mit einer Bildmatrix von 512^2 Bildelementen rekonstruiert. Auch in diesem Falle wurde der Rekonstruktionsalgorithmus mit der höchsten Ortsauflösung verwendet.

Mit dem Somatom Plus 4 konnte eine EKG-Trigger-Technik untersucht werden. Diese Methode verwendete eine inzwischen kommerziell verfügbare Gerätemodifikation (SubSecond Cardio-CT Option, Siemens, Erlangen). Der Trigger wurde bei 30, 50 und 80% des RR-Intervalls ausgelöst. Eine

vollständige Röhrenumdrehung benötigte 750 ms, während die Bildrekonstruktion nur ein Kreissegment von 240° verwendete, so daß die zeitliche Auflösung bei 500 ms lag. In diesem Fall wurde für die Rekonstruktion ein Standard-Körper-Rekonstruktionsalgorithmus mit einer nominellen 2% Modulationstransferfunktion (MTF) von 8,9 Linienpaaren/cm verwendet. Wiederum wurden Röhrenstrom und -spannung auf die größtmöglichen Werte eingestellt (120 kV, 420 mA). Für den Vergleich mit den beiden EBT-Modi betrug die Schichtdicke 5mm.

Mit dem Somatom Plus vier Volume Zoom konnte ein Mehrzeilendetektor-CT-Gerät mit einer Röhrenrotationszeit von 0,5 s in die Untersuchung einbezogen werden. Diese neueste Entwicklung auf dem Gebiet der Röntgencomputertomographie nimmt bis zu vier parallele Schichtbilder gleichzeitig auf. Neben einer Ausrüstung für das prospektive EKG-Triggerverfahren analog dem Somatom Plus vier ist mit diesem Gerät außerdem auch noch die retrospektive Rekonstruktion von Schnittbildern aus in einem bestimmten Zeitfenster aufgenommenen Bilddaten eines Volumendatensatzes möglich. Für diese Rekonstruktion müssen die CT-Rohdatensätze einzeln an einen externen Computer übermittelt werden, der dann die Bilddaten mit einem parallel aufgezeichneten EKG synchronisiert. Die Ankopplung des zeitlichen Fensters, das die zeitliche Auflösung definiert, konnte relativ zur Herzzykluslänge (als Prozent des RR-Intervalls) oder mit einem festen zeitlichen Abstand von der vorausgehenden R-Zacke, oder mit einem festen zeitlichen Abstand bis zur nächsten aus dem bisherigen EKG-Verlauf vorausgesagten R-Zacke gewählt werden. Da bei konstanter Herzzykluslänge des EKG-Synthesizers die relative Länge des Ankopplungsintervalls problemlos in eine entsprechende Dauer seit der vorangehenden und bis zur kommenden R-Zacke umgerechnet werden kann, wurde für die Untersuchung am Kreislaufphantom nur die prozentuale Ankopplung verwendet. Aus einer

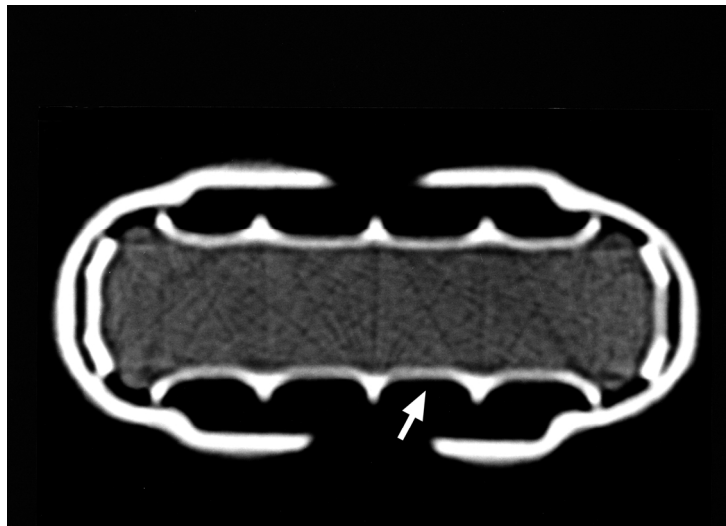
Vielzahl möglicher Untersuchungsparameter wurde für den Vergleich mit dem EBT ein Protokoll mit besonders hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung ausgesucht. Bei diesem Protokoll lag die Kollimierung bei 1 mm, so daß 1,5 mm dicke Schichtbilder berechnet werden konnten. Bei einer nicht variablen Röhrenspannung von 140 kV wurde eine Stromstärke von 300 mAs verwendet, um das Bildrauschen zu minimieren. Der Tischvorschub lag bei 3,8 mm pro Röhrenrotation. Zur Rekonstruktion wurde ein hochauflösender Algorithmus angewandt (B60). Nach Untersuchungsende wurden die Bilddaten mit einem zeitlichen Fenster von 250 ms zum Zeitpunkt 0, 20, 40, 50, 60 und 80% des RR-Intervalls rekonstruiert.

Alle so gewonnenen Aufnahmen wurden visuell in Bezug auf das Auftreten, die Ausprägung und Art von Bildartefakten ausgewertet.

2.6.2. Konventionelle CT

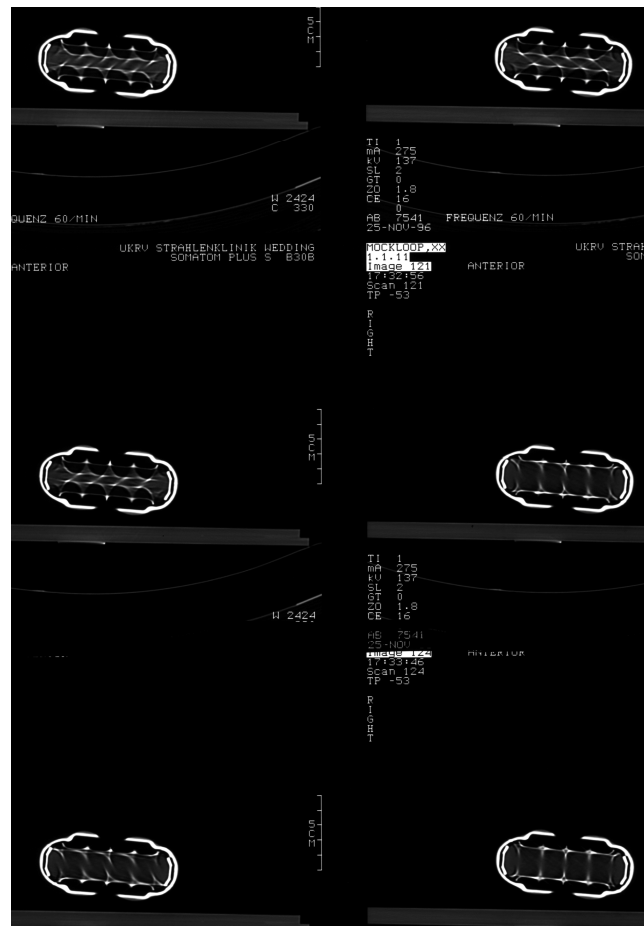
Mit dem Somatom plus S konnte das Phantom im Stillstand detailliert reproduziert werden (Abb. 3)

Abb. 3 CT-Schnittbild des Bewegungsphantoms mit dem Somatom plus S bei stillstehendem Novacor. Die Abbildung zeigt die orthogonal zu ihrer Bewegungsrichtung angeschnittenen Aluminiumdruckplatten des Novacors (→).



Bei schlagendem Novacor verwischten Bewegungsartefakte die Kanten der Aluminiumdruckplatten (Abb. 4).

Abb. 4 Abbildung des mit einer Frequenz von 60/min schlagenden Novacors an der in Abb. 3 gezeigten Schichtposition. Die Abbildung zeigt sechs serielle aufeinander folgende Bilder, die mit dem kürzest möglichen Abstand voneinander mit dem Somatom plus S aufgenommen wurden.



Außerdem traten bei fast allen Aufnahmen, wenn auch in unterschiedlicher Ausprägung, Linienartefakte auf. Diese Linienartefakte waren entweder parallel oder senkrecht zu den Druckplatten ausgerichtet. Bei einer Pumpfrequenz von 30/min waren diese Artefakte am seltensten anzutreffen, da das Novacor am häufigsten in der Diastole bei stillstehenden Druckplatten abgebildet wurde. Bei dieser Pumpfrequenz waren auf drei der zwölf Aufnahmen geringe oder keine

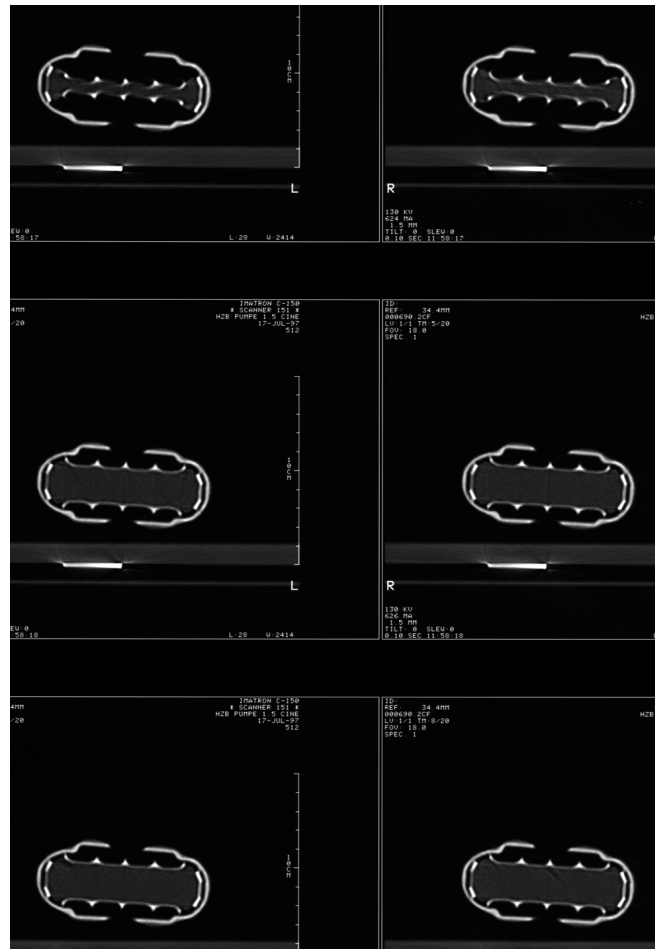
Bewegungsartefakte zu erkennen. Die Bewegung der Druckplatten war unabhängig von der Pumpfrequenz nach 440 ms beendet. Bei einer Pumpfrequenz von 60/min oder höher zeigten alle Aufnahmen schwere Bewegungsartefakte. Bei 120/min waren keine zu den Druckplatten parallel ausgerichteten Artefakte mehr erkennbar, während die Häufigkeit der senkrecht zu den Druckplatten ausgerichteten Artefakte mit der Pumpfrequenz zunahm.

2.6.3. Elektronenstrahltomographie

2.6.3.1. Einzelschichtmodus

Mit dem Elektronenstrahltomographen wurde die Novacorbewegung bei allen Frequenzen im Einzelschichtmodus sowohl in Systole als auch in der Diastole mit minimalen Bewegungsartefakten während der Systole erfaßt. Auch in der Cine-Schleife waren nur in der Systole gering ausgeprägte Artefakte erkennbar (Abb. 5).

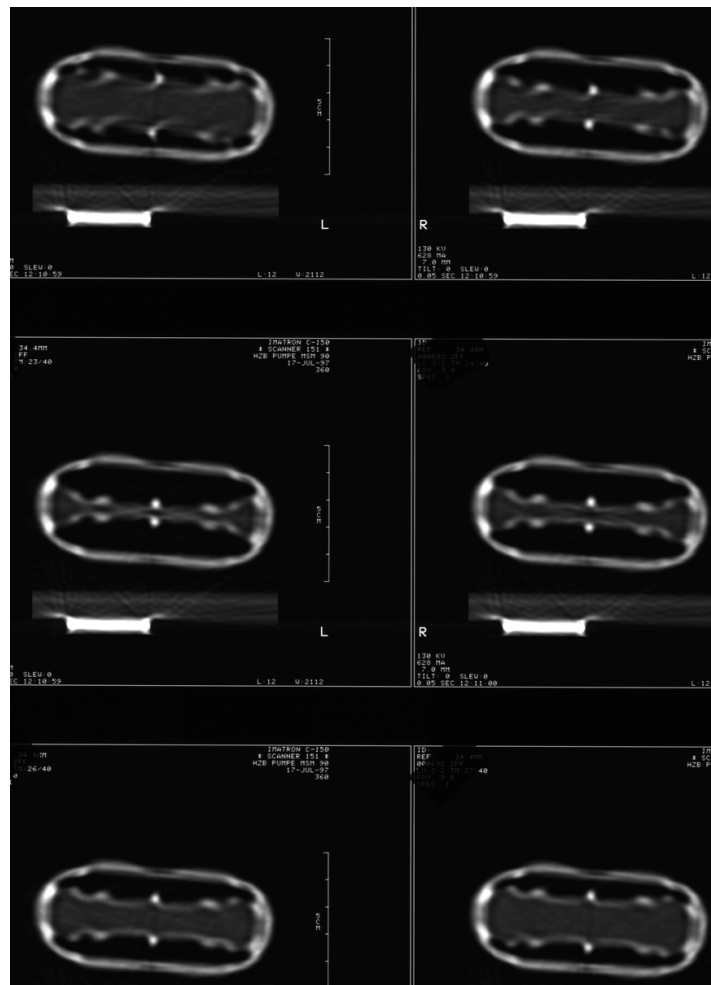
Abb. 5 Reproduktion der Novacor-Bewegung mit dem Elektronenstrahltomographen im Einzelschichtmodus während der Systole (obere Reihe) und der Diastole (untere Reihen).



2.6.3.2. Mehrschichtmodus

Im Mehrzeilenmodus mit 50 ms zeitlicher Auflösung war die vollständige Pumpenaktion ohne Bewegungsartefakte erkennbar, wobei allerdings die Kanten der Aluminiumdruckplatten im Vergleich mit den diastolischen Einzelschichtaufnahmen geringgradige Unschärfen aufwiesen (Abb. 6).

Abb. 6 Reproduktion der Novacor-Bewegung mit dem Elektronenstrahltomographen im Mehrschichtmodus. Die Abbildung zeigt sechs Aufnahmen einer Cine-Sequenz, die den Bewegungsablauf zu unterschiedlichen Zeitpunkten wiedergibt.

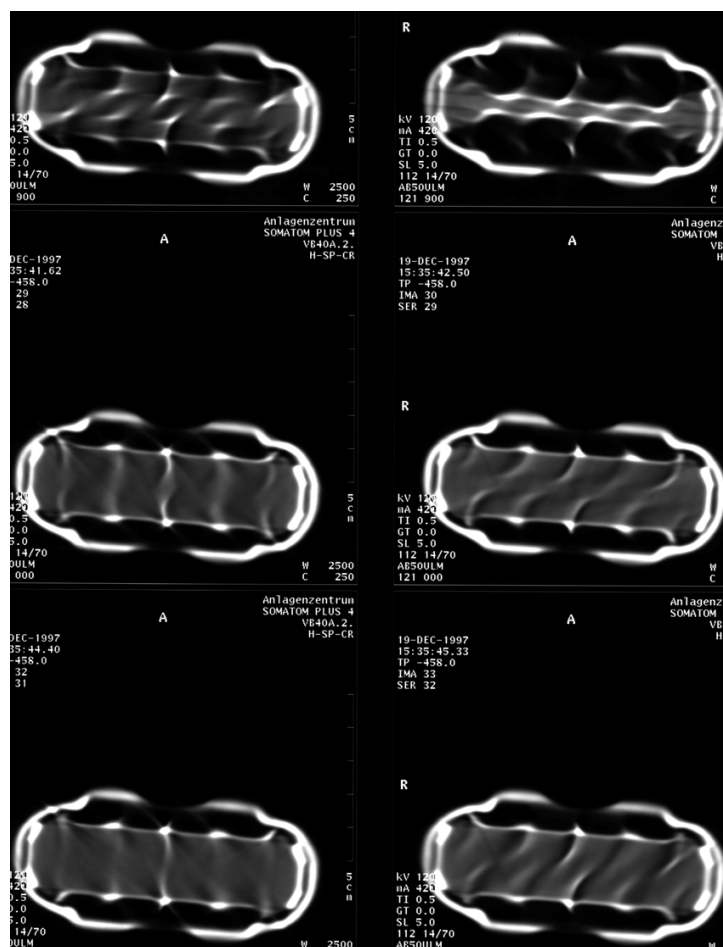


2.6.4. Spiral-CT: EKG-getriggerte Einzelschichtaufnahmen in Subsekundentechnik

Mit dem EKG-gesteuerten Somatom plus 4 zeigten sich sowohl bei 30% als auch 80% des RR-Intervalls in allen Aufnahmen erhebliche

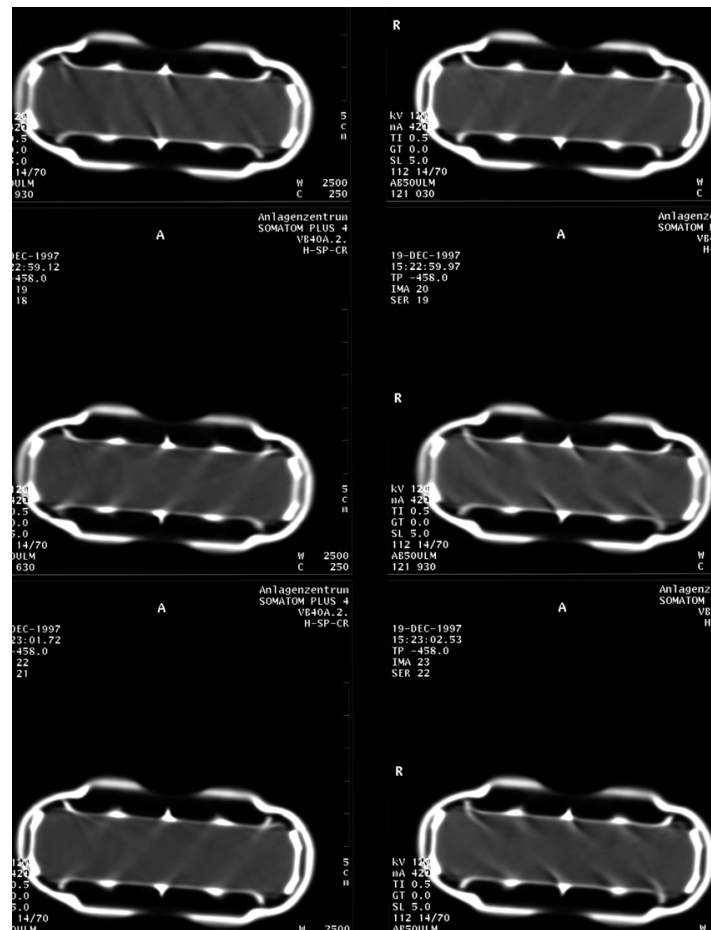
Bewegungsartefakte, die weder eine genaue Lokalisation der Druckplatten zuließen, noch eine Reproduktion der Artefakte erlaubten (Abb. 7).

Abb. 7 Abbildung des mit einer Frequenz von 80/min schlagenden Novacors an der in Abb. 3 gezeigten Schichtposition. Die Abbildung zeigt sechs serielle aufeinander folgende Bilder, die alle mit dem Somatom plus 4 bei 80% des RR-Intervalls im Oberflächen-EKG getriggert aufgenommen wurden.



Bei 50% des RR-Intervalls und 80 Schlägen/min hingegen stellte sich das Novacor regelmäßig mit geringen Artefakten der Druckplattenkante in diastolischer Position dar (Abb. 8).

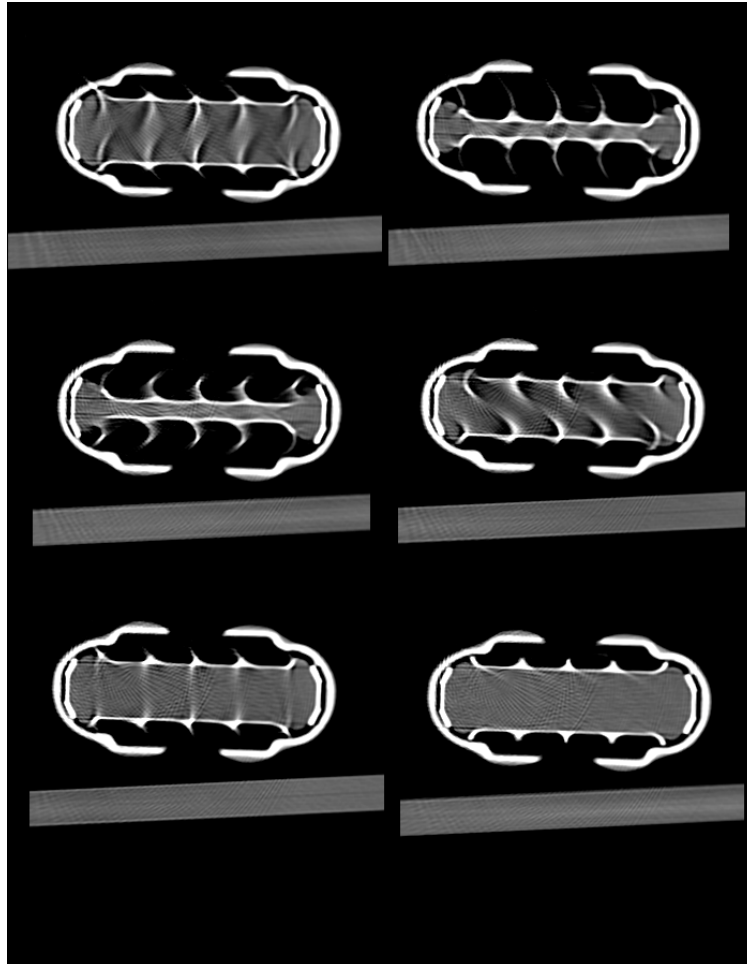
Abb. 8 Abbildung des mit einer Frequenz von 80/min schlagenden Novacors an der in Abb. 3 gezeigten Schichtposition. Die Abbildung zeigt sechs serielle aufeinander folgende Bilder, die alle mit dem Somatom plus 4 bei 50% des RR-Intervalls im Oberflächen-EKG getriggert aufgenommen wurden.



2.6.5. Spiral-CT: EKG-Gating mit dem Mehrzeilendetektor-CT

Die durch retrospektives Gating rekonstruierten Bilder eines mit der Mehrzeilendetektor-Spiral-CT aufgenommenen Volumendatensatzes zeigten nur im diastolischen Intervall eine artefaktearme Wiedergabe des Bewegungsphantoms. Zu den übrigen Zeitpunkten beeinträchtigten deutliche Bewegungsartefakte die Wiedergabe (Abb. 9).

Abb. 9 Abbildung des mit einer Frequenz von 80/min schlagenden Novacors mit dem Somatom plus 4 Volume Zoom bei 0, 20, 40, 50, 60 und 80% des RR-Intervalls durch retrospektives Gating eines einzigen Volumendatensatzes.



2.6.6. Interpretation der Phantommessungen

2.6.6.1. Determinanten der Bildqualität

Die Untersuchungen am Novacor-Kreislaufphantom zeigen, daß mit dieser Methode ein objektiver Vergleich kardiovaskulärer CT-

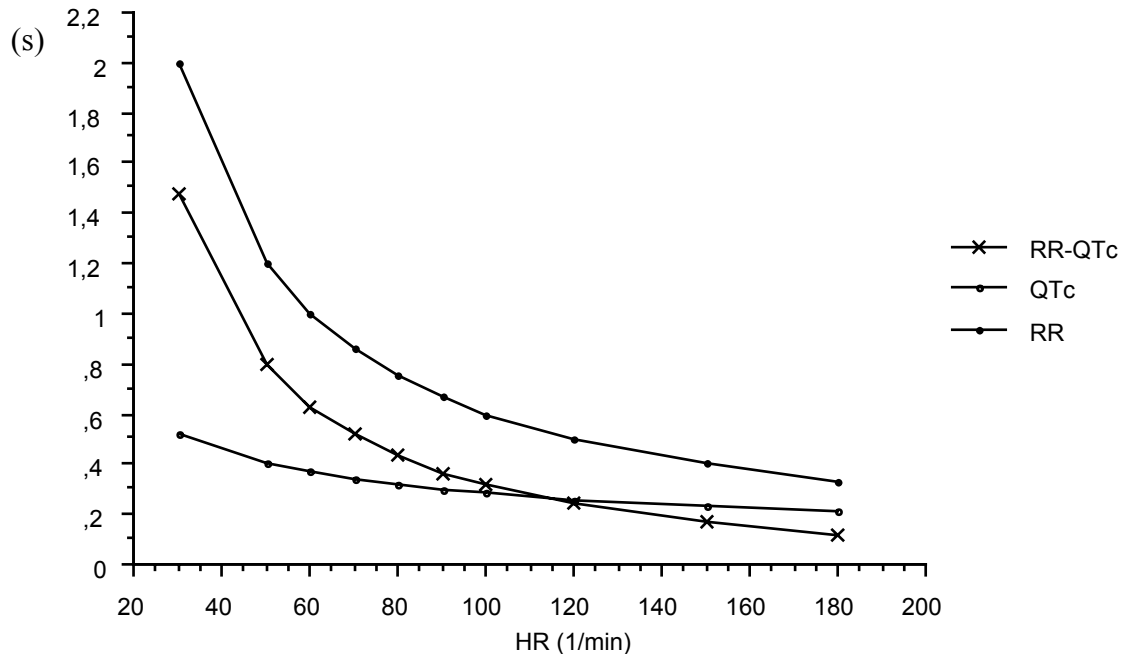
Untersuchungsmethoden möglich ist. Die Aufnahmen bestätigen theoretische Annahmen zur Bildqualität der kardialen CT in mehreren Konstellationen und illustrieren den Einfluß der zeitlichen Aufnahmebedingungen auf die Bildqualität.

Die Herzbewegung verursacht Bewegungsartefakte, verringert die räumliche Auflösung und erhöht das Bildrauschen. Mit Standardmethoden können das Bildrauschen und die räumliche Auflösung an unbewegten Phantomen gemessen werden, während eine standardisierte Methode zur Beurteilung von Bewegungsartefakten bislang fehlte.

2.6.6.2. Zeitliche Bezüge

Gegenwärtig bleibt die Elektronenstrahltomographie die einzige ausreichend genaue computertomographische Methode zur Beurteilung der Herzbewegung, während neuere EKG-gesteuerte Untersuchungsmethoden auch mit konventionellen CT-Geräten unter bestimmten Voraussetzungen eine bessere anatomische Abbildung des Herzens gestatten, als dies bislang möglich war. Die wichtigste Limitation dieser Verfahren besteht weiterhin in der begrenzten zeitlichen Auflösung. Für eine annähernd bewegungsfreie diastolische Aufnahme wird eine Aufnahmetechnik benötigt, deren zeitliche Auflösung der Länge des diastolischen Intervalls entspricht. Die Dauer des diastolischen Intervalls kann beim Menschen aus der Differenz zwischen Herzzykluslänge und dem QT-Intervall im Oberflächen-EKG abgeschätzt werden. Mit der Methode von Bazett kann das QT-Intervall als das 0,368 fache der Quadratwurzel aus dem RR-Intervall abgeschätzt werden²⁴ (Abb. 10).

Abb. 10 Zusammenhang zwischen Herzfrequenz, Herzzykluslänge (RR), Systolendauer (QTc) und Diastolendauer (RR-QTc) nach der Bazett-Methode



Anhand dieser Formel ergibt sich, daß bei Herzfrequenzen von bis zu 72 Schlägen/min die Diastole maximal 500 ms dauert. Bei höheren Herzfrequenzen reicht eine zeitliche Auflösung von 500 ms theoretisch nicht mehr für eine artefaktfreie Abbildung aus, obwohl dann immer noch eine bessere Bildqualität als bei EKG-unabhängigen 1 s-Aufnahmen möglich erscheint. Praktisch dürften Diastolendauern von unter 200 ms kaum auftreten. Diese Betrachtungen berücksichtigen allerdings nicht, daß auch während der Ventrikeldiastole Herzbewegungen z.B. durch die Ventrikelfüllung und die Vorhofsystole, stattfinden. Das Ausmaß der Bewegungsunschärfe hängt darüber hinaus von der myokardialen Kontraktions- und Relaxationsgeschwindigkeit, dem Rekonstruktionsmaßstab und der Bildmatrix

ab. Auf dieser Basis konnte bereits früher gezeigt werden, daß bei einer Herzfrequenz von 75/min zur vollständigen Erfassung der systolischen Wandbewegung eine zeitliche Auflösung von mindestens 50 ms notwendig ist²⁵. Diese Voraussetzung wird gegenwärtig unter den computertomographischen Methoden nur von der Elektronenstrahltomographie erfüllt.

Die Objektivierung von Bewegungsartefakten kann unter anderem bei der Beurteilung von konventionellen CT-Methoden für die Quantifizierung koronararterieller Verkalkungen nützlich sein. So haben die amerikanischen Behörden kürzlich ein Verfahren mit einer zeitlichen Auflösung von 1 s für diese Anwendung zugelassen²⁶. Die Ergebnisse der Artefaktmessung am Novacor implizieren jedoch, daß eine Zeitauflösung von einer Sekunde erhebliche Bewegungsartefakte solcher Aufnahmen bedingt, so daß die Fläche koronarer Verkalkungen mit diesem Vorgehen überschätzt werden könnte, während die Dichte der Läsion unterschätzt werden kann. Dabei gehört die Verfälschung von Dichtemessungen durch Bewegungsartefakte zu den ganz frühen Einsichten aus der klinischen Anwendung der Computertomographie²⁷. Eine Subsekunden-CT-Technik könnte sich andererseits als eine kostengünstige und ausreichend genaue Methode zur Koronarkalkanalyse erweisen.

2.6.7. Zukünftige Anwendungen

Zukünftige Verbesserungen der CT-Untersuchungsmethoden werden sicherlich das Anwendungsspektrum der kardiovaskulären CT mit Spiral-CT-Geräten erweitern, und der Novacor-Test bietet sich als eine standardisierte in vitro Testmethode für solche Verfahren an. Da diese Methode objektivieren kann, wie theoretische Konzepte die CT Bildqualität beeinflussen, können neue CT-

Methoden evaluiert werden, ohne Patienten einer Exposition auszusetzen. Die bisherigen Ergebnisse bekräftigen das Konzept, daß die zeitliche Auflösung einer einzelnen Aufnahme eine Schlüsselgröße der Bildqualität solcher Untersuchungen darstellt.

Eine zukünftige Verfeinerung der Bildauswertung wird die Artefaktschwere numerisch erfassen. Dazu wird das Dichteprofil des schlagenden Meßphantoms mit dem Ruheprofil verglichen und die Abweichung der Profile voneinander (in HU) als Maß der Artefaktausprägung verwendet. Für diese numerische Auswertung stehen heute geeignete Computerprogramme (Osiris 3.6, Universität Genf) zur Verfügung, die das gesamte Spektrum der Hounsfield-Skala berücksichtigen. Mit diesem Vorgehen soll auch die Erkennung diskreter Bildqualitätsunterschiede, die visuell nicht sicher unterschieden werden können, möglich werden. Mit der Erkennung diskreter Bildqualitätsunterschiede kann dann eine Optimierung von Bildakquisitionsparametern, wie Zeitpunkt der Rekonstruktion, Tischgeschwindigkeit, Schichtdicke, Rekonstruktionsalgorithmen, und Röhrenstrom unternommen werden (Abb. 11-14).

Abb. 11 Quantifizierung der Bewegungsartefakte am Novacor-Phantom bei Pumpenstillstand. In der Abbildung des Phantoms mit dem EBT-Einzelschichtmodus ist die Position einer Linie markiert, aus deren Bildpunkten ein Dichteprofil gewonnen wird.



Abb. 12 Dichteprofil der Novacor-Abbildung im EBT-Einzelschichtmodus bei Pumpenstillstand. Die Novacor-Druckplatten sind an den hohen Dichtewerten bei Bildelement 15 und 70 (Abszisse) zu erkennen, die dazwischen liegenden Dichtewerte um 0-20 HU entsprechen dem Wassermedium im Novacor-Kunstventrikel. Die außen liegenden negativen Dichtewerte entsprechen der Raumluftdichte außerhalb der Druckplatten.

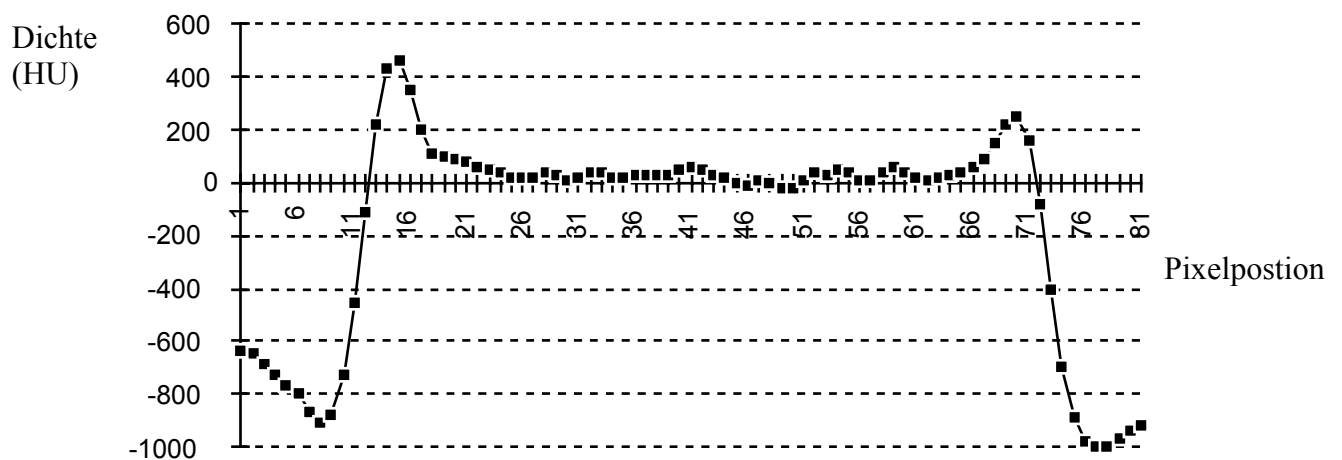
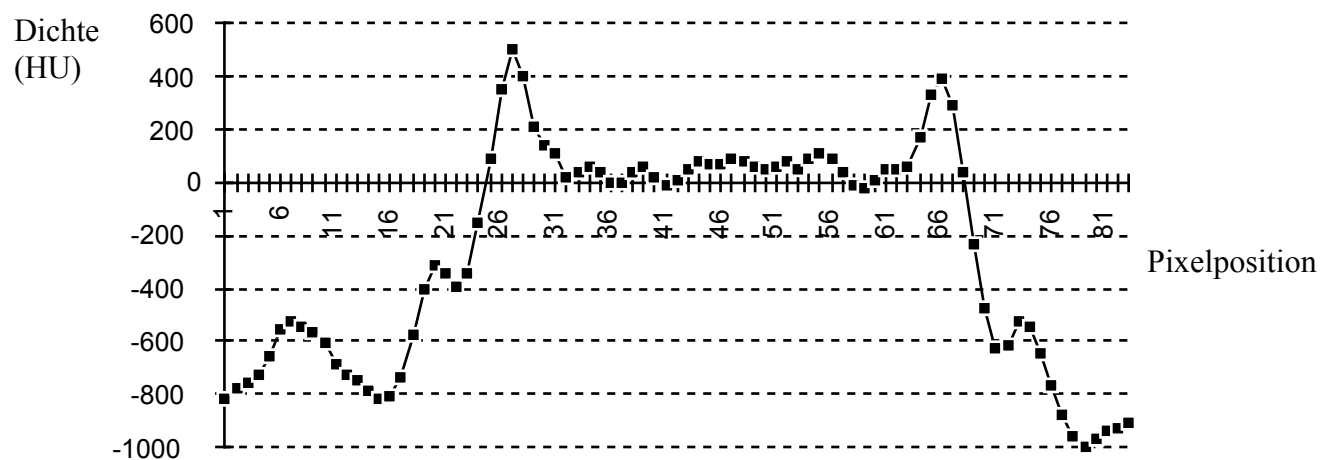


Abb. 13 Quantifizierung der Bewegungsartefakte am Novacor-Phantom bei einer Pumpfrequenz von 80/min und EKG-Triggenung nach 70% des RR-Intervalls. Die Position des Dichteprofiles entspricht der aus Abb 11.



Abb. 14 Dichteprofil der Novacor-Abbildung im EBT-Einzelschichtmodus bei einer Pumpfrequenz von 80/min und EKG-Triggenung nach 70% des RR-Intervalls. Durch die Pumpenaktion rücken die Druckplatten näher zusammen, erkennbar an dem geringeren Abstand der Dichtespitzen auf der Abszisse. Diskrete Bewegungsartefakte sind an einer Stufenbildung an den Druckplattenflanken und dem etwas höheren Signal im Wassermedium erkennbar.



2.7. Strahlenexposition

2.7.1. Stellenwert der Strahlenexposition bei der Herzbildgebung

Die computertomographische Bildqualität wird außer durch die zeitliche Auflösung auch wesentlich durch die räumliche Auflösung und das Bildrauschen bestimmt. Beide werden u.a. durch die Abtastfrequenz, Anzahl der Projektionen, Filterkern, Vergrößerungsfaktor, Objektgröße, Empfindlichkeit des Detektorsystems, Schichtdicke und die verwendete Dosis beeinflusst. Durch Verwendung unterschiedlicher Rekonstruktionsalgorithmen kann die räumliche Auflösung in bestimmten Grenzen auf Kosten des Bildrauschens verbessert werden. Für eine gleichzeitige Verbesserung beider Parameter bietet sich vor allem eine Erhöhung der verwendeten Dosis an²⁸. Sowohl die Computertomographie als auch die Herzkatheteruntersuchung bedingen einen erheblichen Anteil der zivilisatorisch bedingten Strahlenexposition²⁹. Bei gegebener Indikation überwiegt der zu erwartende Nutzen des Untersuchungsergebnisses deutlich die erwarteten Gefährdungen, gleichwohl ist bei mehreren gleichwertigen Alternativen die Methode mit der geringsten Exposition zu verwenden.

2.7.2. Abschätzung der Exposition in der Computertomographie des Herzens

Zur Abschätzung der Strahlenexposition in der Computertomographie eignet sich insbesondere der Computertomographiedosisindex (CTDI)³⁰. Für einen Vergleich der Exposition mit anderen Verfahren, insbesondere mit der konventionellen Koronarangiographie, bietet sich vor allem eine Abschätzung der effektiven Dosis an.

Der CTDI beschreibt die Durchschnittsdosis in einem standardisierten Körperphantom im mittleren Scan einer Serie von mindestens 15 Aufnahmen. Für die elektronenstrahltomographische Koronarkalkquantifizierung wurde die Exposition bei Verwendung des Standarduntersuchungsprotokolls abgeschätzt:

2.7.2.1. Messung der koronaren Kalklast mit der Elektronenstrahltomographie

2.7.2.1.1. EBT-Untersuchungsprotokoll

3 mm Schichtdicke

Single slice mode (SSM)

3 mm Tischvorschub

untersuchte Strecke: 12 cm

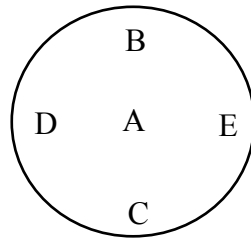
Aufnahmezeit 100 ms/Scan

daraus ergibt sich eine Schichtzahl von 40 (120 mm/3 mm)

2.7.2.1.2. Ergebnisse der eigenen Dosimetrie

-für 130 kV, 625 mA und 3 mm Schichtdicke (SSM)

-CT-Dosisindex (CTDI), gemessen an einem Körper-CTDI-Phantom an den Punkten:



Dosimeteranordnung:

A - auf der Phantomachse

B-E - auf einem Kreisbogen mit 15 cm Abstand von A

gemessene CTDI-Werte:

A - 2,4 mGy

B - 1,51 mGy

C - 7,64 mGy

D - 5,67 mGy

E - 6,0 mGy

2.7.2.1.3. Berechnung der effektiven Dosis

Grundlage: gewichteter CTDI (CTDI_w) und Dosislängenprodukt (DLP)

$\text{CTDI}_w = \text{zentrale Dosis}/3 + \text{periphere Dosis} \cdot 2/3$

$\text{DLP} = \text{CTDI}_w \cdot \text{Schichtdicke} \cdot \text{Anzahl der Schichten}$

$\text{CTDI}_w = 2,4 \text{ mGy}/3 + 5,2 \text{ mGy} \cdot 2/3 = 4,3 \text{ mGy}$

$\text{DLP} = 51,6 \text{ mGycm}$

Näherungsweise können die CTDI-Meßwerte für eine Abschätzung der im Körper absorbierten Energiedosen verwendet werden. Mit dem CTDI können somit verschiedene CT-Untersuchungsprotokolle objektiv miteinander in Bezug auf die zu erwartende Patientenexposition verglichen werden. Um die unterschiedliche biologische Strahlenempfindlichkeit unterschiedlicher Organe zu berücksichtigen, werden die Organdosen mit Hilfe von publizierten Konversionsfaktoren aus dem CTDI abgeleitet. Aus diesen geschätzten Organdosen kann dann die effektive Dosis abgeleitet werden.

effektive Dosis $E = 0,014 \cdot 51,6 \text{ mSv} = 0,72 \text{ mSv}$

Diese Abschätzung stimmt mit einer Abschätzung der effektiven Dosis an einem anthropomorphen Thoraxphantom gut überein³¹, obwohl die besondere Geometrie des Elektronenstrahltomographen eine Anpassung der mit der CTDI-Methode gemessenen Werte bedingt³².

2.7.2.2. Messung der koronaren Kalklast mit der Mehrzeilendetektor-CT

Die Elektronenstrahltomographie ist bislang nur an einer begrenzten Anzahl spezialisierter Zentren verfügbar. Durch Anwendung von EKG-getriggerten schnellen konventionellen CT-Techniken soll die Quantifizierung koronararterieller Verkalkungen einer weit größeren Anzahl potentieller Anwender zugänglich gemacht werden. Dazu bietet sich wegen der vergleichsweise kurzen Akquisitionszeit vor allem die Mehrzeilendetektor-Computertomographie an.

2.7.2.2.1. Abschätzung der Exposition durch EKG-getriggerte Mehrzeilen-CT

Untersuchungsprotokoll für das Somatom Plus Vier Volume Zoom -
Mehrzeilendetektor-System (Siemens, Erlangen):

Akquisition von vier parallelen Schichten mit einer Kollimation von 2,5 mm
prospektive Triggerung in die Enddiastole (80% des RR-Intervalls im EKG)

Schichtdicke 2,5 mm

Röhrenspannung 140 kV

Röhrenstrom 149 mAs

Tischvorschub: 10 mm

Röhrenrotationszeit 0,5 s

Akquisitonszeit: 0,365 s

CTDI_w=28,43 mGy

daraus ergibt sich eine Abschätzung der effektiven Dosis von 4,8 mGy

2.7.2.2.2. Abschätzung der Exposition durch Mehrzeilen-CT mit retrospektivem EKG-Gating

Untersuchungsprotokoll für das Somatom Plus Vier Volume Zoom -
Mehrzeilendetektor-System (Siemens, Erlangen):

Akquisition von vier parallelen Schichten mit einer Kollimation von 2,5 mm
Schichtdicke 3 mm

Röhrenspannung 140 kV

Röhrenstrom 100 mAs

Tischvorschub: 2 mm

Röhrenrotationszeit 0,5 s

CTDI_w=14 mGy

daraus ergibt sich eine Abschätzung der effektiven Dosis von 3,5 mGy.

2.7.3. Abschätzung der Exposition bei der invasive Koronarbildgebung

Aus praktischen Gründen wird die Patientenexposition durch eine Herzkatheteruntersuchung als Flächendosisprodukt gemessen. Aus dem Flächendosisprodukt läßt sich anhand von Konversionsfaktoren der internationalen Strahlenschutzkommission die effektive Dosis der Untersuchung abschätzen. Für die diagnostische Herzkatheteruntersuchung liegt die effektive Dosis bei etwa 6 mSv³³. Bei interventionellen Maßnahmen ist dann mit einer deutlich höheren Exposition zu rechnen. Zur Größenabschätzung wurde ein Flächendosisprodukt von 52 bis 92 Gy/cm² benannt^{34, 35}.

2.7.4. Vergleich der Expositionswerte durch verschiedene Untersuchungsmethoden

Die elektronenstrahltomographische Koronarkalkquantifizierung bedingt nur einen Bruchteil der Exposition einer Herzkatheteruntersuchung und etwa die vierfache Dosis einer konventionellen Röntgenthoraxaufnahme in zwei Ebenen. Sowohl mit der EKG-getriggerten konventionellen CT-Untersuchung als auch mit dem retrospektiven Gating aus dünnschichtig kollimierten

Volumendatensätzen werden mit den bislang beschriebenen Protokollen mehrfach höhere Dosiswerte erreicht. Diese Verfahren sind deshalb vor allem für die Verwendung als screening-Verfahren an größeren Populationen mit geringer bis mittlerer a priori Wahrscheinlichkeit einer koronaren Herzerkrankung weniger geeignet. Gerade für Screeninguntersuchungen unter Verwendung von Röntgenstrahlen bietet sich die Verwendung besonders dosissparender Untersuchungsprotokolle an, damit der Nutzen des Screeningprogramms nicht durch ungünstige Auswirkungen der verwendeten Exposition negiert wird. Dieses Prinzip hat z.B. in die CT-Screeningprogramme zur frühzeitigen Erkennung des Bronchialkarzinoms bei Risikopopulationen bereits Eingang gefunden, ohne daß eine wesentliche Beeinträchtigung der diagnostischen Leistungsfähigkeit eingetreten wäre³⁶. Eine deutliche Dosisreduktion ist auch für die EKG-gesteuerten konventionellen CT-Verfahren zur Koronarkalkquantifizierung vorstellbar, wenn z.B. die Röhrenstromstärke deutlich abgesenkt wird. Allerdings würde eine Absenkung der Röhrenstromstärke das Bildrauschen verstärken und die räumliche Auflösung vermindern, so daß neue expositionssparende Untersuchungsprotokolle einer vollständigen erneuten Evaluierung der Testqualitäten bedürften. Bei der unmittelbar bevorstehenden Novellierung der Strahlenschutzvorschriften auf Grundlage der Europäischen Richtlinien wird explizit geregelt, daß alternative Verfahren mit geringerer Exposition bei vergleichbarer Wirksamkeit berücksichtigt werden müssen³⁷. Im Rahmen dieser Gesetzgebung werden außerdem diagnostische Referenzwerte für die anzustrebende Exposition vorgesehen, so daß die Entwicklung von Untersuchungsprotokollen für die Mehrzeilendetektor-CT mit der EBT vergleichbaren Patientendosen geboten erscheint. Gerade im Fall der Mehrzeilendetektor-CT-Technik droht sich die Befürchtung zu bewahrheiten, daß die durch technischen Fortschritt möglichen höheren Patientendosen zum

Erreichen einer besseren Bildauflösung häufig in Kauf genommen werden und damit die durchschnittliche Patientenexposition ansteigt³¹. Dieser bereits anlässlich früherer technischer Fortschritte beobachtete Ablauf²⁹ ist umso problematischer, wenn kein diagnostischer Zusatznutzen durch die höhere Exposition erkennbar wird. Der durch die Mehrzeilendetektor-Technik zu erwartende diagnostische Zusatznutzen bleibt gegenwärtig noch zu konkretisieren.

3. Elektronenstrahltomographische Untersuchungen zur koronaren Herzerkrankung nach Herztransplantation

3.1. Stellenwert der Herztransplantation als Therapie der terminalen Herzinsuffizienz

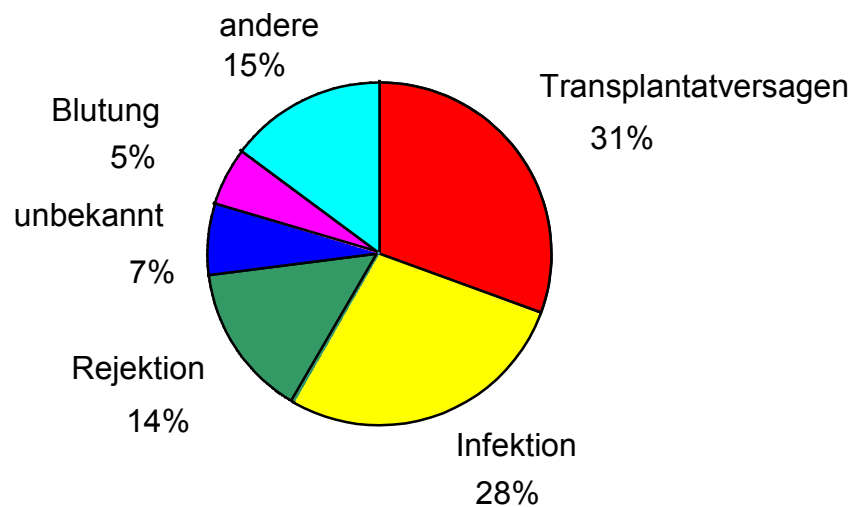
Die Herztransplantation hat sich seit ihrer ersten Anwendung am Menschen 1967 durch Barnard zu einem Standardverfahren in der Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz entwickelt. Seit der Einführung der Immunsuppression mit Cyclosporin überleben an vielen Zentren mehr als 80% der Patienten das erste postoperative Jahr, und fast die Hälfte der Patienten überlebt länger als zehn Jahre³⁸. 1998 wurden an den 31 deutschen Zentren 542 Herztransplantationen vorgenommen⁵. Mit 83 Transplantationen hatte dabei das Deutsche Herzzentrum Berlin die höchste Patientenzahl aller Zentren.

3.2. Limitationen der Herztransplantation

Limitationen für den langfristigen Erfolg einer Herztransplantation bestehen neben der begrenzten Verfügbarkeit von Spenderorganen und den Risiken des operativen Eingriffs vor allem in Komplikationen der medikamentösen Immunsuppression, nämlich in Infektionskrankheiten und malignem Tumorwachstum, sowie in Erkrankungen der Herzkranzarterien des transplantierten Organs. Die Häufigkeit solcher Komplikationen ist vom zeitlichen Abstand von der Operation stark abhängig. Nach internationaler Übereinkunft wird dabei das erste postoperative Jahr von den späteren Jahren unterschieden. Die Häufigkeitsverteilung der Todesursachen

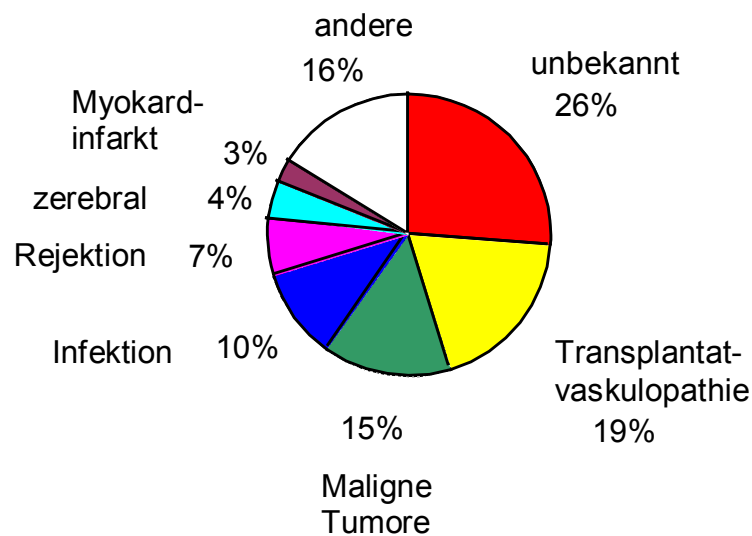
herztransplanterter Patienten des Deutschen Herzzentrums Berlin im ersten postoperativen Jahr für den Zeitraum 1986-1999 ist in Abb. 15 wiedergegeben.

Abb. 15 Todesursachen herztransplantierter Patienten der Deutschen Herzzentrums Berlin im ersten postoperativen Jahr für den Zeitraum 1986-1999



Die Häufigkeitsverteilung der Todesursachen herztransplantierter Patienten des Deutschen Herzzentrums Berlin nach dem ersten postoperativen Jahr für den Zeitraum 1986-1999 ist in Abb. 16 wiedergegeben.

Abb. 16 Todesursachen herztransplantierten Patienten der Deutschen Herzzentrums Berlin nach dem ersten postoperativen Jahr für den Zeitraum 1986-1999



Diese Häufigkeiten entsprechen den Angaben über mehr als 48000 herztransplantierte Patienten aus über 300 Zentren, die von der International Society for Heart- and Lungtransplantation veröffentlicht worden sind. Danach ist die Transplantatvaskulopathie nach dem ersten postoperativen Jahr die häufigste Todesursache herztransplantierten Patienten. Sie bedingt mehr als ein Fünftel der späten Mortalität³⁸.

3.3. Diagnose der Transplantatvaskulopathie

Schon bei den ersten durchgeführten Herztransplantationen wurde beobachtet, daß bei allen länger als einen Monat überlebenden Patienten eine Proliferation der koronararteriellen Lamina intima auftrat, die durch klinische Untersuchungsmethoden nicht erkennbar war³⁹. Sogar die invasive Koronarangiographie kann in einem beträchtlichen Teil der Fälle die Allograft- oder Transplantatvaskulopathie übersehen^{40, 41}. Ursachen für die mangelnde Darstellbarkeit der Transplantatvaskulopathie durch die konventionelle Koronarangiographie liegen u.a. in der Tatsache, daß diese Erkrankung histologisch durch eine Proliferation der Gefäßintima imponiert, und damit eine Erkrankung der Koronararterienwand ist, während die Angiographie das Gefäßlumen abbildet. Wie bei der nicht transplantat-assoziierten konventionellen koronaren Herzerkrankung gilt auch hier, daß ein Angiogramm den Wandumbau nicht ausschließen kann. Vielmehr unterschätzt die Koronarangiographie das Ausmaß atheromatöser Wandumbauten auch bei der konventionellen koronaren Herzerkrankung beträchtlich⁴². Ursachen dafür liegen in der zweidimensionalen Wiedergabe räumlich komplexer Gefäßläsionen als Projektionsbild und im sog. Gefäßremodelling, bei dem sich die äußere Gefäßwand nach außen vorwölbt, so daß das Gefäßlumen nicht im gleichen Maße verengt wird, wie die Wanddicke zunimmt⁴³. Das Gefäßremodelling ist inzwischen auch für die Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation beschrieben worden⁴⁴. Außerdem werden auch koronare Wandverkalkungen in der Koronarangiographie nur bei erheblicher Ausprägung erkannt⁴⁵. Daher wird heute die intrakoronare Ultraschalluntersuchung als Referenzmethode zur Diagnostik der Transplantatvaskulopathie angesehen. Der Nachteil dieses Vorgehens besteht neben den erheblichen zusätzlichen Kosten auch in der längeren

Untersuchungsdauer und den mit jeder invasiven Untersuchung und intrakoronaren Instrumentierung verbundenen Komplikationsmöglichkeiten. Da das transplantierte Herz denerviert bleibt, und die typischen Symptome einer myokardialen Ischämie daher nicht auftreten, werden in vielen Zentren routinemäßig jährliche Herzkatheteruntersuchungen unternommen. Diese Diagnostik verursacht neben der Beeinträchtigung der Patienten durch den stationären Aufenthalt bei einem Teil der Patienten unerwünschte Wirkungen wie Hämatombildung am Ort des Gefäßzugangs bis hin zu lebensbedrohlichen Zwischenfällen. Traditionelle nichtinvasive Untersuchungsmethoden wie Elektrokardiographie, Belastungsechokardiographie und Belastungsszintigraphie haben sich als zur Erkennung einer koronaren Erkrankung des transplantierten Herzens ungenügend erwiesen⁴⁶.

3.4. Quantifizierung koronararterieller Verkalkungen mit der Elektronenstrahltomographie

Koronararterielle Verkalkungen zeigen das Bestehen einer koronaren Herzerkrankung an⁴⁷. Der Zusammenhang zwischen Koronarkalk und stenosierenden Läsionen ist bereits seit Jahrzehnten bekannt⁴⁸, jedoch kann mit der einfachen Durchleuchtungsuntersuchung keine genaue Quantifizierung der Kalkmenge geleistet werden. Erst die Elektronenstrahltomographie bietet die untersuchungstechnischen Voraussetzungen für die nichtinvasive Quantifizierung koronararterieller Verkalkungen. Inzwischen wurden weltweit mehr als 300000 Patienten mit diesem Verfahren untersucht. Bei der nicht transplantations-assoziierten koronaren Herzerkrankung hat sich ein Quantifizierungssystem bewährt, das sowohl die Dichte als auch die Größe koronararterieller Verkalkungsläsionen berücksichtigt, nämlich der

Koronarkalkscore nach Agatston^{49, 50}. Bei diesem Quantifizierungssystem werden koronare Verkalkungen als Wandabschnitte von über 130 Hounsfield-Einheiten Dichte definiert, deren Produkt von Fläche und einem Dichtefaktor zu einem Gesamtscore summiert werden. Inzwischen liegt eine Vielzahl von Untersuchungen vor, die den diagnostischen Stellenwert des Kalkscores belegen. Die Sensitivität für die Erkennung hochgradiger Koronarstenosen symptomatischer Patienten liegt mit diesem Vorgehen bei 95%⁵⁰. Die Ausprägung der Verkalkungen erwies sich darüber hinaus als ein genauerer prognostischer Faktor als etwa die Anzahl stenosierter Gefäße in der Herzkatheteruntersuchung⁵¹. Auch bei asymptomatischen Patienten sagt die Verkalkungsschwere in der Elektronenstrahltomographie zukünftige koronare Ereignisse zuverlässig voraus⁵². Bei Wahl eines geeigneten Grenzwertes sagt der Kalkscore bei asymptomatischen Personen ein um den Faktor 36 erhöhtes Risiko eines kardialen Insults voraus⁵². Traditionellen Risikofaktoren einer KHK gegenüber erwies sich die Kalkquantifizierung mit der Elektronenstrahltomographie als ein deutlich genaueres diagnostisches Instrument⁵³. Damit hat sich die elektronenstrahltomographische Koronarkalkmessung als ein Verfahren der Früherkennung der koronaren Herzerkrankung auch vor dem Auftreten von Koronarstenosen bewährt⁵⁴. In Bevölkerungen mit einer Prävalenz der KHK von unter 70% stellt die Elektronenstrahltomographie das kosteneffizienteste Diagnoseverfahren im Vergleich mit der Belastungsechokardiographie, der Belastungsszintigraphie oder der primären Herzkatheteruntersuchung dar⁵⁵. Für symptomatische Patienten mit geringer a priori Wahrscheinlichkeit einer koronaren Herzerkrankung konnte auch eine bessere Kosteneffizienz der primären elektronenstrahltomographischen Kalkquantifizierung im Vergleich zu einem primären Belastungs-EKG belegt werden⁵⁶.

Alexis Carrel (1873-1944), der Pionier der Transplantationschirurgie und spätere Nobelpreisträger⁵⁷, hat bereits im Jahre 1910 die Veränderungen transplanterter Arteriensegmente als ein Modell der menschlichen Arteriosklerose betrachtet⁵⁸, bei dem die sonst im langjährigen Verlauf entstehenden Gefäßumbauten bereits in einem viel kürzeren Zeitraum auftraten und damit das experimentelle Studium dieser Prozesse zuließen.

Außerdem eignet sich die Gruppe der herztransplantierten Patienten für eine Untersuchung koronararterieller Umbauten mit der Elektronenstrahltomographie in besonderem Maße, weil die Patienten bislang routinemäßig in meist jährlichen Abständen sowohl mit der konventionellen Koronarangiographie als auch der intrakoronaren Ultraschalluntersuchung systematisch verfolgt worden sind. Diese genaue Nachuntersuchung ergibt einen außergewöhnlich detaillierten diagnostischen Referenzstandard, an dem sich die Eignung der Elektronenstrahltomographie zur Koronardiagnostik besonders gut messen läßt. Die Diagnostik koronarer Gefäßumbauten nach Herztransplantation soll somit paradigmatisch die Eignung der Elektronenstrahltomographie für die Erkennung der koronaren Herzerkrankung repräsentieren.

Im Gegensatz zu der Einschätzung, daß die Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation nur spät und in Ausnahmefällen zur Koronargefäßverkalkung führe⁵⁹, hat bereits eine frühere Untersuchung gezeigt, daß auch bei diesen Patienten ein enger Zusammenhang zwischen der mit der Elektronenstrahltomographie gemessenen koronaren Kalklast und dem Auftreten von Koronarstenosen besteht⁶⁰.

3.4.1. Ziel

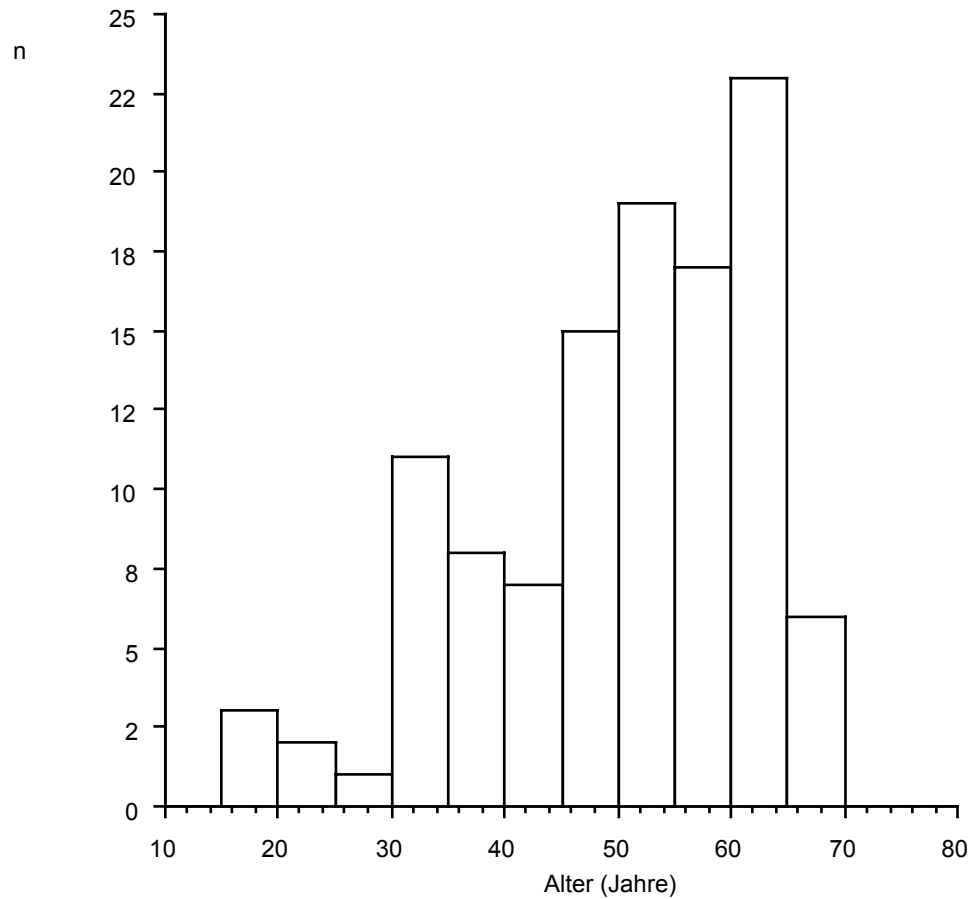
Ziel dieser Untersuchung war es, die elektronenstrahltomographischen Kennzeichen einer koronaren Herzerkrankung herztransplantierter Patienten mit den Ergebnissen der invasiven Koronarangiographie und der intrakoronaren Ultraschalluntersuchung zu vergleichen.

3.4.2. Methoden

3.4.2.1. Patienten

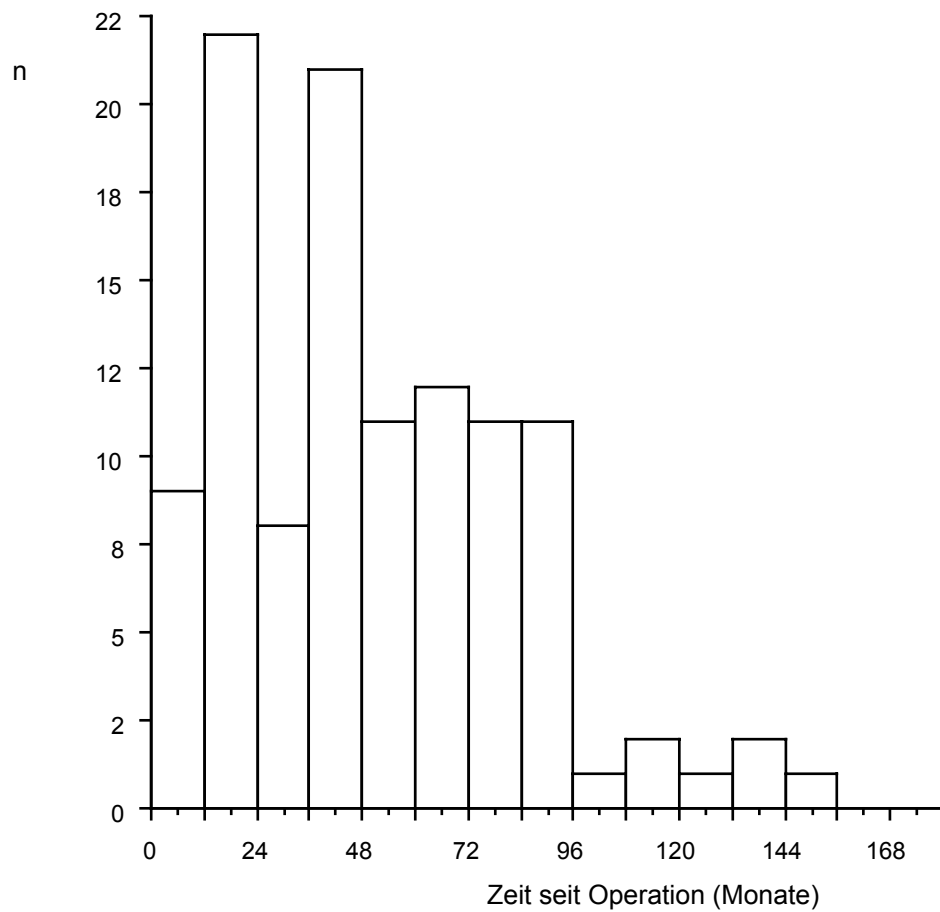
Im Zeitraum von Juni 1997 bis Dezember 1999 wurden 112 herztransplantierte Patienten des Deutschen Herzzentrums Berlin prospektiv und ohne Kenntnis des Koronarstatus mit der Elektronenstrahltomographie untersucht⁶¹. Die demographischen Daten der untersuchten Patienten entsprachen insgesamt der Gesamtpopulation von über 1300 Patienten, die im Zeitraum von 1986 bis 1999 an dieser Klinik eine Herztransplantation erhielten. In dieser Gruppe waren 25 weibliche Patienten enthalten. Die Patienten waren zwischen 17 und 69 Jahre alt, der Altersmedian lag bei 52 Jahre (Abb. 17).

Abb. 17: Altersverteilung der untersuchten Patienten



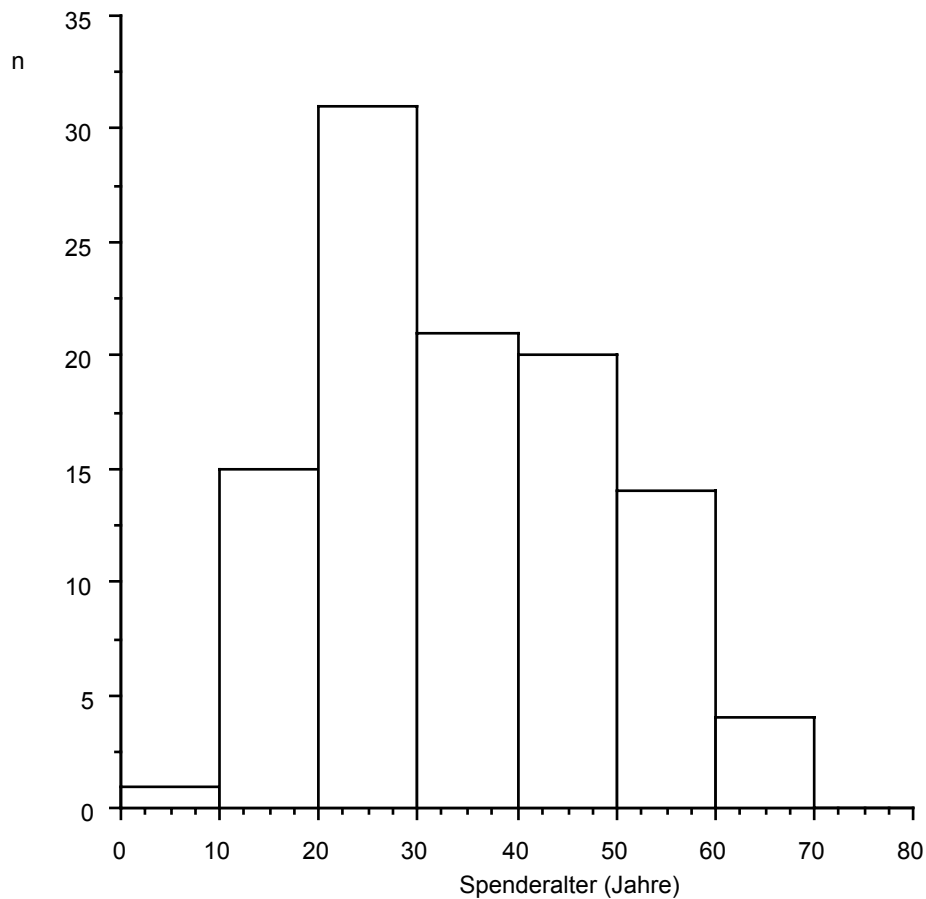
Zum Zeitpunkt der Untersuchung lag die Transplantation ein bis 153 Monate zurück (Median: 46 Monate, Abb. 18).

Abb. 18: Zeitliche Verteilung der EBT-Untersuchung bei 112 Patienten: seit der Herztransplantation vergangene Zeit



Das Alter der Organspender lag zwischen neun und 67 Jahren (Median: 34 Jahre, Abb. 19).

Abb. 19: Altersverteilung der Organspender



3.4.2.2. Elektronenstrahltomographische Untersuchung

Die Patienten wurde mit einem Elektronenstrahl-Computertomographen (Evolution XP, Siemens, Erlangen) untersucht. Dazu wurden nach dem von Agatston beschriebenen Untersuchungsprotokoll in Abhängigkeit von den auf einem Übersichtstomogramm abgebildeten anatomischen Verhältnissen 20 bis 40 lückenlose axiale Schichten mit 3 mm Schichtdicke aufgenommen.

Alle Aufnahmen hatten eine zeitliche Auflösung von 100 ms und begannen nach 80% des RR-Intervalls eines kontinuierlich aufgezeichneten Oberflächen-EKGs. In Abhängigkeit von der Herzfrequenz dauerte die Aufnahme 25 bis 45 Sekunden. Die Bilddaten wurden mit dem "sharp"-Algorithmus auf ein Bildformat von 30 cm bei einer Bildmatrix von 512*512 Bildpunkten berechnet.

3.4.2.3. Quantifizierung der koronaren Kalklast

Zur Quantifizierung koronararterieller Verkalkungen wurden die entstandenen Bilder im Mediastinalfenster betrachtet und potentielle koronare Kalkplaques visuell ausgewählt. Als Kalkdefinition wurde eine Dichte von über 130 Hounsfield-Einheiten (HU) gewählt. Durch Einstellen eines Betrachtungsfensters mit Fenstermitte bei 130 HU und 1 HU Fensterbreite kann sehr einfach visuell zwischen Bildpunkten ober- und unterhalb dieses Grenzwerts unterschieden werden, da Bildpunkte mit niedrigerer Dichte dann schwarz abgebildet werden, Bildpunkte höherer Dichte hingegen weiß. Die so ausgewählten Koronarplaques wurden dann manuell auf dem Bildschirm der Auswerteeinheit umfahren. Die Standard-Programme des Elektronenstrahltomographen berechnen für jede so selektierte Region (Region of interest, ROI) die Fläche aller Bildpunkte mit über 130 HU Dichte und die höchste in der ROI enthaltene Dichte. Mit der Agatston-Methode wird dann jeder ausgewählten Läsion ein Zahlenwert, der sog. Kalk-Score, zugeordnet. Der Score ist das Produkt aus Kalkplaquefläche und einem Dichtefaktor. Für Plaques mit einer maximalen Dichte von 130-199 HU ist der Dichtefaktor 1, für 200-299 HU 2, für 300-399 HU 3 und für >399 HU 4. Der Gesamtkalkscore eines Patienten ist die Summe aller Läsions-Scorewerte.

3.4.2.4. Invasive Diagnostik

3.4.2.4.1. Koronarangiographie

Alle Patienten wurden zum Zeitpunkt der Elektronenstrahltomographie außerdem mit der konventionellen biplanen Koronarangiographie untersucht (Katheterdaten und Abbildungen freundlicherweise durch Herrn Dr. W. Bocksch, Medizinische Klinik m.S. Kardiologie, Charité, Campus Virchow-Klinikum, Direktor: Prof. Dr. E. Fleck, überlassen). Die Koronarangiogramme wurden von in der invasiven Diagnostik erfahrenen Kardiologen visuell auf das Vorliegen einer segmentalen Stenose untersucht. Stenosen wurden in vier Schweregrade mit prozentualer Kaliberreduktion von <25%, 25-50%, 51-75% und >75% eingeteilt.

3.4.2.4.2. Intrakoronare Sonographie

Bei 101 Patienten wurde der Ramus interventricularis anterior der linken Herzkranzarterie (left anterior descending, LAD) mit der intrakoronaren Ultraschall-Sonographie dargestellt (Intrakoronare Ultraschalldaten und Abbildungen freundlicherweise durch Herrn Dr. W. Bocksch, Medizinische Klinik m.S. Kardiologie, Charité, Campus Virchow-Klinikum, Direktor: Prof. Dr. E. Fleck, überlassen). Dafür wurde ein 30 MHz phased-array Ultraschallkatheter (Five-64, Endosonics, Ratingen) verwendet, der dann für eine umfassende Abbildung der LAD-Wand mit definierter Geschwindigkeit zurückgezogen wurde. Diese Aufnahmen wurden auf einem Videoband dokumentiert und später visuell semiquantitativ von einem in der

intrakoronaren Ultraschallsonographie erfahrenen Untersucher ausgewertet. Die Auswertung der intrakoronaren Ultraschallsonographie (Intracoronary Ultrasound, ICUS) verwendete die an der Stanford-Universität entwickelte Klassifikation der Transplantatvaskulopathie⁴¹. Danach liegt eine Transplantatvaskulopathie Grad I vor, wenn die Proliferation der Intima weniger als 0,3 mm beträgt und weniger als die halbe Gefäßzirkumferenz betrifft. Grad II bedeutet eine weniger als 0,3 mm durchmessende Intimaproliferation, die mehr als die Hälfte der Gefäßzirkumferenz betrifft, Grad III eine Intimaproliferation von 0,3-0,5 mm oder über 0,5 mm Dicke in weniger als der halben Gefäßzirkumferenz, und Grad IV eine weitere Ausdehnung oder eine Intimaverdickung von über 1 mm Durchmesser. Die am stärksten ausgeprägte Läsion definiert die Klassifizierung des betreffenden Patienten. Zusätzlich zu dieser Klassifikation wurden koronararterielle Verkalkungen in den intrakoronaren Ultraschallaufzeichnungen registriert.

3.4.2.5. Methodenvergleich

In der Auswertung wurden die konventionelle Koronarangiographie als Referenzmethode für die Diagnostik koronarer Stenosen und die intrakoronare Ultraschallsonographie als Referenzmethode für die Beurteilung der Intimaproliferation als Ausdruck der Allograft-Vaskulopathie verwendet. Für die Bewertung der elektronenstrahltomographischen Quantifizierung wurde der logarithmisch transformierte Gesamtkalkscore nach Agatston (Total Calcium Score, TCS) als Surrogatmarker einer Allograft-Vaskulopathie durch faktorielle Varianzanalyse (Analysis of Variance, ANOVA) mit den Ergebnissen der invasiven Diagnostik verglichen. Bei gepaarten Vergleichen wurde die Korrektur nach Scheffé angewandt. Zusammenhänge zwischen den

logarithmisch transformierten Kalkscore-Werten und Patientenalter, Länge des seit der Transplantation verstrichenen Zeitraums und Spenderalter wurden mittels multipler Regressionsanalyse untersucht. Die relativen Anteile des Kalkscores zur Voraussage koronararterieller Stenosen oder des Ausmaßes der Intimaproliferation im Vergleich mit klinischen Parametern wurden durch logistische Regressionsanalyse berechnet. Die Nullhypothese wurde in allen Fällen bei $p < 0,05$ verworfen.

Da Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Tests zueinander in einem reziproken Verhältnis stehen, wurde die Testqualität der elektronenstrahltomographischen Kalkscorebestimmung mit einer Analyse der receiver-operating-characteristics (ROC) bestimmt. Bei diesem Verfahren werden die Sensitivität und Spezifität einer diagnostischen Methode gegeneinander aufgetragen. Dabei kann die Fläche unter der entstehenden ROC-Kurve als Maß für die diagnostische Qualität gelten⁶². Für diese Berechnungen konnte das Programm LABROC1 (Macintosh Version, Chicago 1991) verwendet werden, das von Herrn Prof. Dr. Charles Metz, University of Chicago, Chicago, Illinois, USA, freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurde.

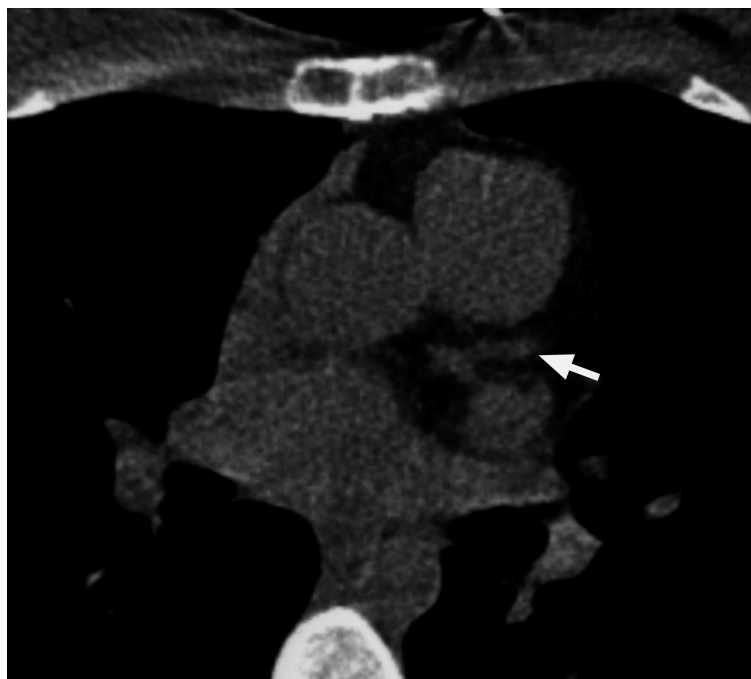
Berechnungen zur prognostischen Bedeutung des EBT-Koronarkalkscores verwendeten die Überlebenszeitstatistik nach Kaplan-Meier. Unterschiede der Überlebenskurven wurden mit dem Logrank-Test nach Mantel-Cox berechnet. Der relative prognostische Wert des Kalkscores gegenüber anderen Faktoren wurde mittels einer Regressionsanalyse der ereignisfreien Überlebenszeiten nach Cox bestimmt. Mit diesem Verfahren wurde auch das durch die Koronarkalkausprägung bedingte relative Risiko abgeschätzt.

3.4.3. Ergebnisse

3.4.3.1. Elektronenstrahltomographische Kalklastmessung

Alle Patienten konnten komplikationslos innerhalb von 15 Minuten untersucht werden (Abb. 20).

Abb. 20: Elektronenstrahltomogramm der proximalen Koronararterien (→) bei einer 19 jährigen herztransplantierten Patientin. Es lagen keinerlei koronare Verkalkungen vor. Der Gesamtkalkscore betrug damit TCS=0.



Bei 84 Patienten (75%) wurden koronararterielle Verkalkungen detektiert. Der mediane Gesamtkalkscore lag bei 17 (10. Perzentile: 0; 90. Perzentile: 219, Abb. 21-24).

Abb. 21: Elektronenstrahltomogramm der proximalen Koronararterien bei einem 54 jährigen herztransplantierten Patienten. Ein großflächiger Kalkplaque am Hauptstamm-LAD-Übergang kann an den hohen Dichtewerten erkannt werden (→).

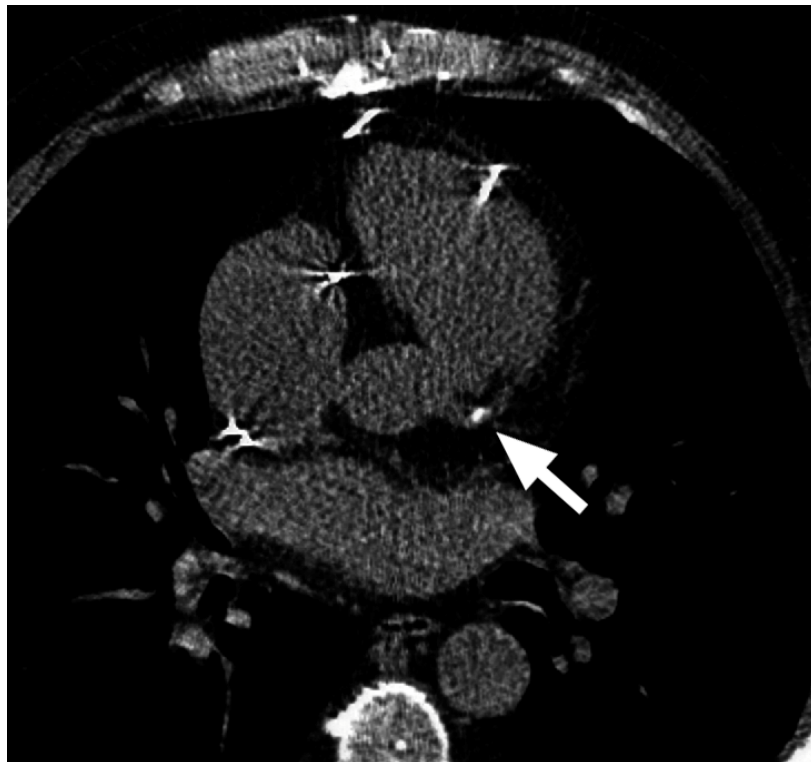


Abb. 22: Ausmessung der koronararteriellen Verkalkung: Jede Läsion wird manuell umfahren, dann wird die Fläche aller kalkdichten Bildpunkte berechnet.

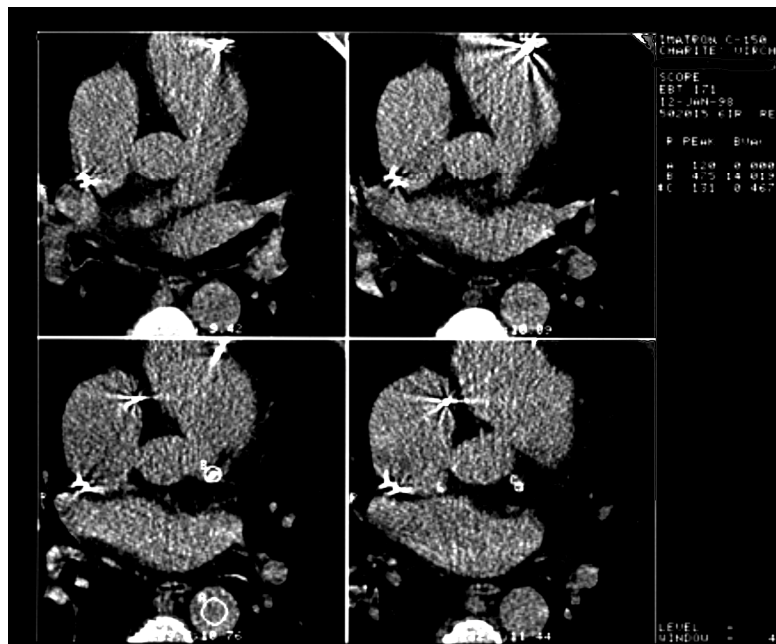


Abb. 23: Auswertung der koronaren Kalklast. Für jedes koronare Gefäßterritorium wird ein separater Kalkscorewerte berechnet. Der Gesamtkalkscore ergibt sich aus der Summe der Einzelscores.

```

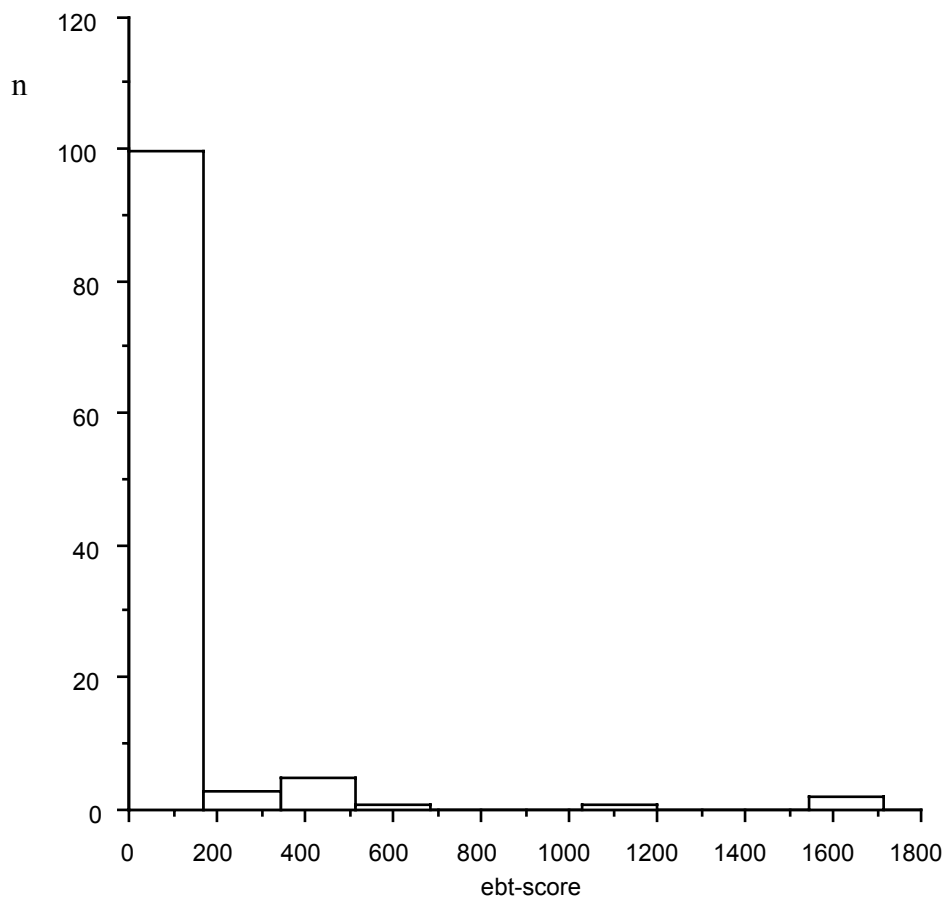
PATIENT ID: EBT 171
PATIENT D.O.B.: 
REFERRING PHYSICIAN: HET 1

CONTRAST MEDIUM:
INJECTION SITE:
DOSE, CC: 0.00
STRESS TYPE:

ROI DATA FILE SUMMARY:
TYPE   AREA   MEAN   PEAK   LESIONS   SCORE
LM      18     205    475     3         68
CX       5     143    171     7          5
TOT     23     162    475    10         73

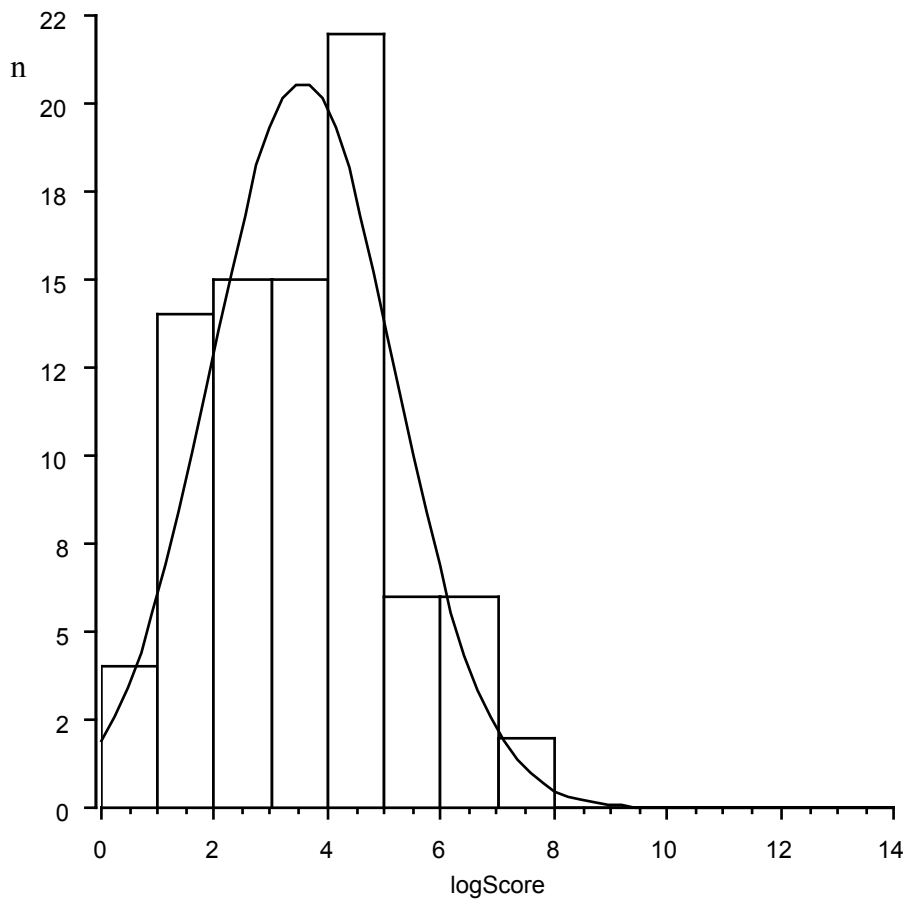
```

Abb. 24: Verteilung der EBT-Gesamtkalkscore-Werte bei 112 herztransplantierten Patienten



Da ein deutliches Abweichen von einer Normalverteilung deutlich erkennbar war, die Anwendung parametrischer statistischer Methoden jedoch normalverteilte Meßwerte zur Voraussetzung hat, wurden die Kalkscore-Werte durch logarithmische Transformation in eine Normalverteilungsfunktion überführt (Abb. 25).

Abb. 25: Häufigkeitsverteilung der logarithmisch transformierten Kalkscore-Werte von 112 herztransplantierten Patienten. Die ideale Normalverteilungsfunktion ist zum Vergleich überlagernd eingezeichnet.



Die Patienten hatten als Median sechs Kalkplaques (10. Perzentile: 0, 90. Perzentile: 30, Abb. 26). Der Median der maximalen Plaquedichte lag bei 242 HU (149, 700), wobei die Definition des Kalkplaques Läsionen von unter 130 HU ausschloß (Abb. 27).

Abb. 26 Häufigkeitsverteilung der Anzahl koronararterieller Verkalkungen im EBT bei 112 herztransplantierten Patienten.

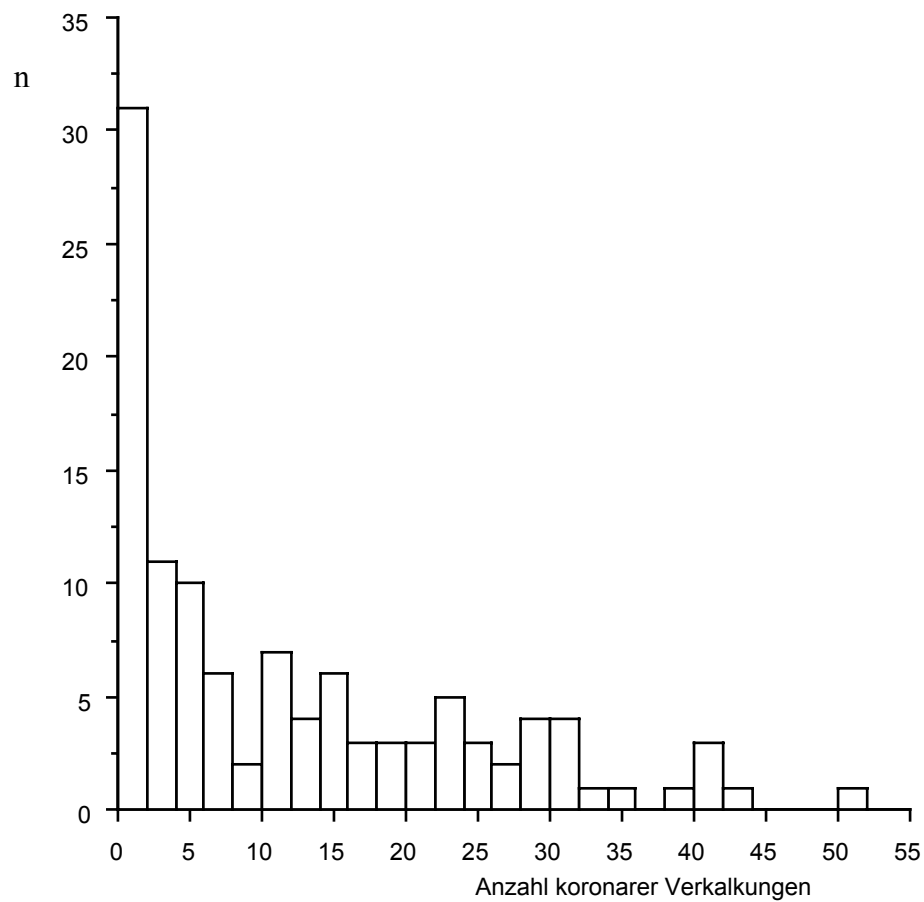
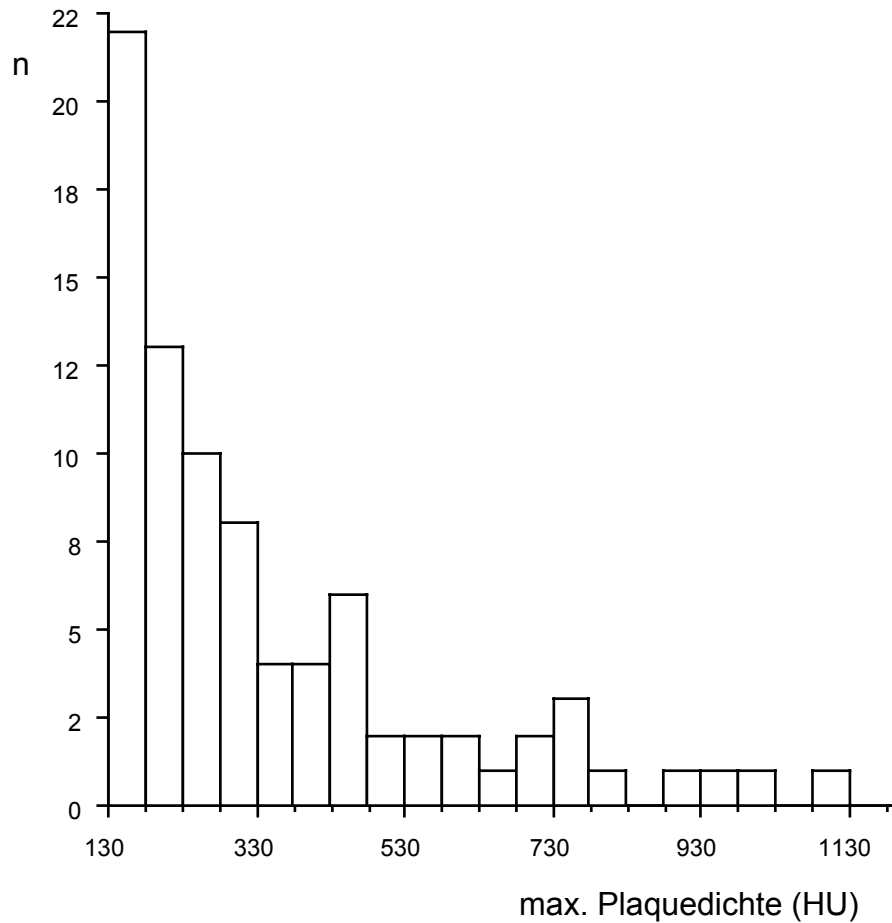
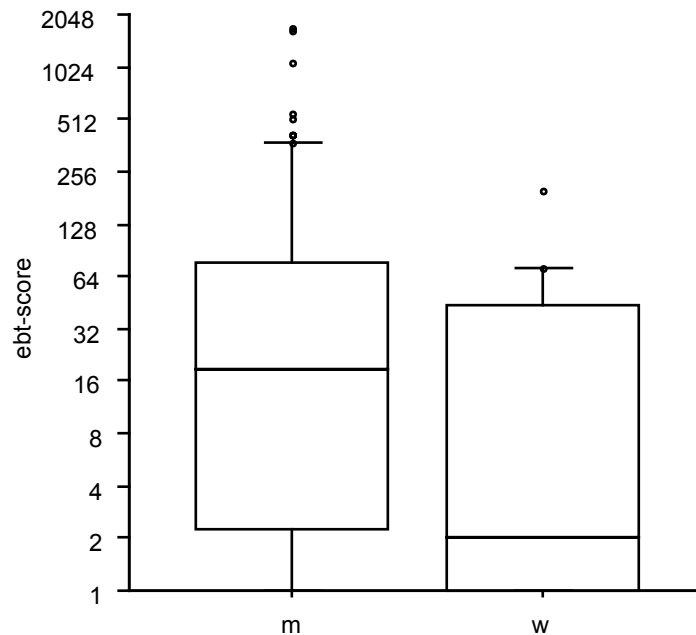


Abb. 27: Häufigkeitsverteilung der maximalen Kalkplaquedichte im EBT



Dabei fand sich bei männlichen Patienten ein mit einem Median von 19 (25. Perzentile: 2; 75. Perzentile: 77) gegenüber weiblichen Herztransplantierten (Median: 2, 25.; 75. Perzentile: 0; 44) signifikant höherer Kalkscore (ANOVA, $p=0.01$, Abb. 28).

Abb. 28 Vergleich des Gesamtkalkscores herztransplantierter Männer und Frauen



Die Höhe des Gesamtkalkscores konnte in der multivariaten Analyse nicht nach Spendergeschlecht ($p=0,08$) oder Patientenalter (multiple Regressionsanalyse, $p=0,51$, Abb. 29) unterschieden werden. Die Verkalkungsschwere nahm jedoch mit zunehmendem Spenderalter ($p=0,0002$, Abb. 30) und zunehmendem zeitlichen Abstand zur Operation (multiple Regression, $p=0,0008$, Abb. 31) zu, doch ein Korrelationskoeffizient von $r^2=0,17$ bedeutet, daß der überwiegende Anteil der Kalkscoreschwere durch andere Ursachen determiniert wird.

Abb. 29: Zusammenhang zwischen dem Empfängeralter und dem EBT-Gesamtkalkscore (einfache Regression)

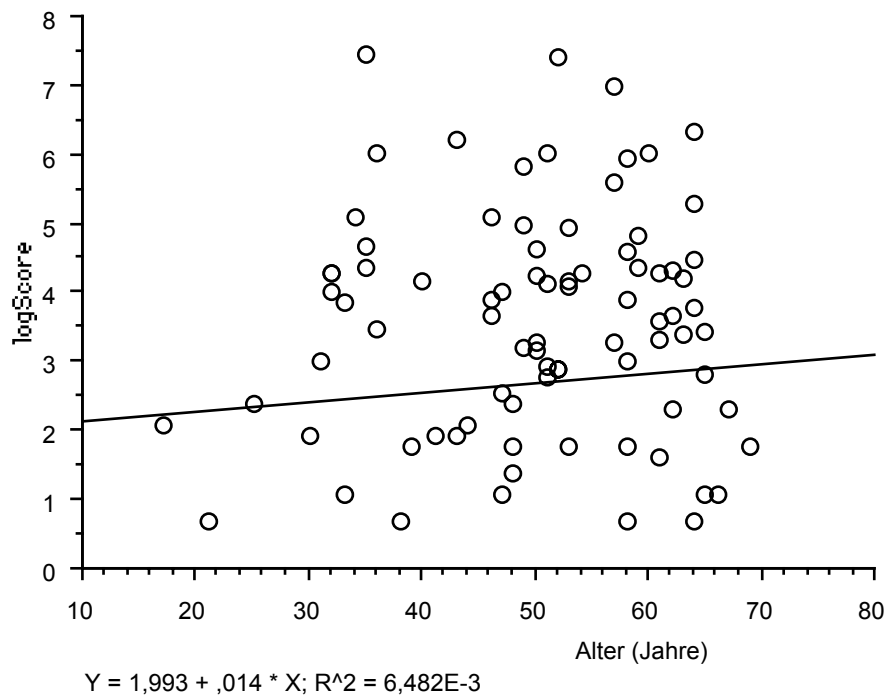


Abb. 30: Zusammenhang zwischen dem Spenderalter und dem EBT-Gesamtkalkscore (einfache Regression)

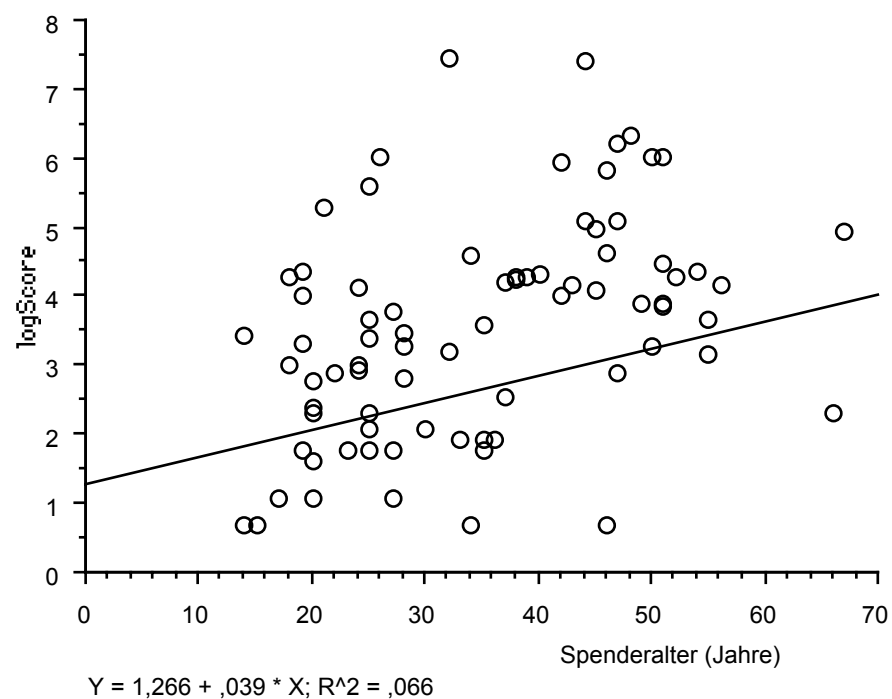
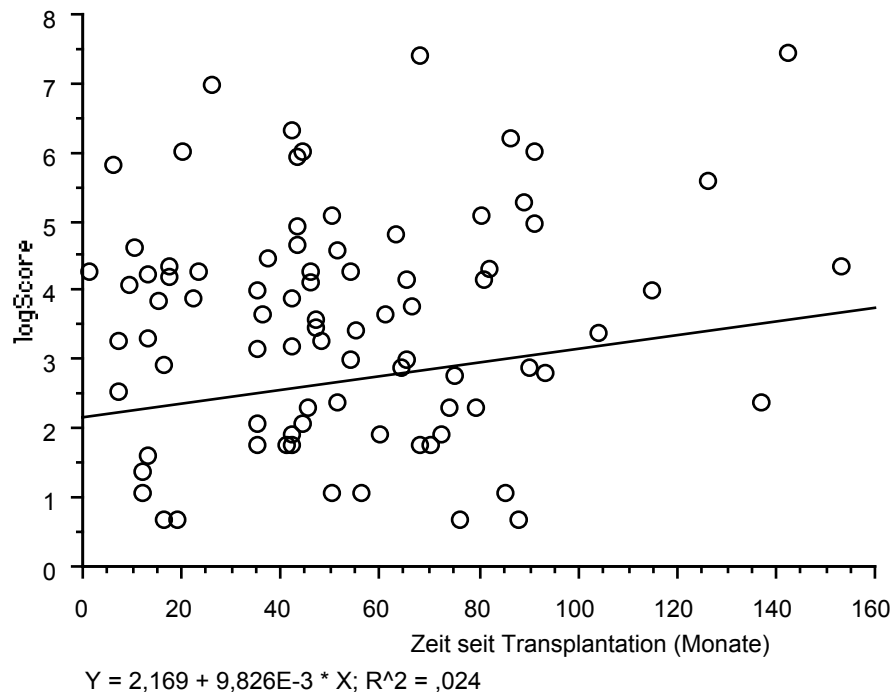


Abb. 31: Zusammenhang zwischen dem Intervall seit Transplantation und dem EBT-Gesamtkalkscore (einfache Regression)



Für die Einschätzung des koronaren Risikos werden in der Interpretation des Kalkscores bei konventioneller koronarer Herzerkrankung häufig "Normalwerte" asymptomatischer Patienten herangezogen. Da bei der konventionellen KHK die Höhe des Kalkscores erkennbar mit Geschlecht und Lebensalter korreliert, sind diese sog. Kalk-Perzentilen meist nach Geschlecht und Lebensalter aufgeschlüsselt. Zu Vergleichszwecken wurden die entsprechenden Perzentilen auch für die herztransplantierten Patienten berechnet, obwohl die von der konventionellen KHK bekannten Zusammenhänge mit Geschlecht und Lebensalter hier ja nicht ohne weiteres anwendbar sind (Tab. 2).

Tabelle 2: Kalkscoreverteilung von 112 herztransplantierten Patienten nach Lebensalter und Patientengeschlecht

Perzentile						
Alter						
(Jahre)	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74
Männer						
10	-	6	0	0	0	-
25	0	36	4	5	0	3
50	4	54	48	23	23	5
75	9	95	262	72	82	8
90	-	-	874	231	392	-
Frauen						
10	-	0	-	-	0	-
25	0	0	0	49	0	-
50	1	1	3	55	2	-
75	1	19	6	61	47	-
90	-	66	-	-	122	-

3.4.3.2. Koronarangiographie

Die konventionelle Koronarangiographie zeigte bei 16 Patienten eine mehr als 50% des Gefäßlumens obliterierende Stenose. Bei 90 Patienten war gar keine Stenose vorhanden (Abb. 32), ein Patient hatte eine Stenose von <25%, fünf Patienten Stenosen von 25-50%, zehn Patienten 51-75% und 6 Patienten eine Stenose von >75%.

Abb. 32 Koronarangiogramm der linken Herzkranzarterie der Patientin aus Abb. 20. Bei einem Gesamtkalkscore von TCS=0 wurden stenosefreie Koronarien gefunden. (Abbildung freundlicherweise von Herrn Dr. W. Bocksch, Medizin. Klinik m.S. Kardiologie, Charité, Campus Virchow-Klinikum, überlassen).

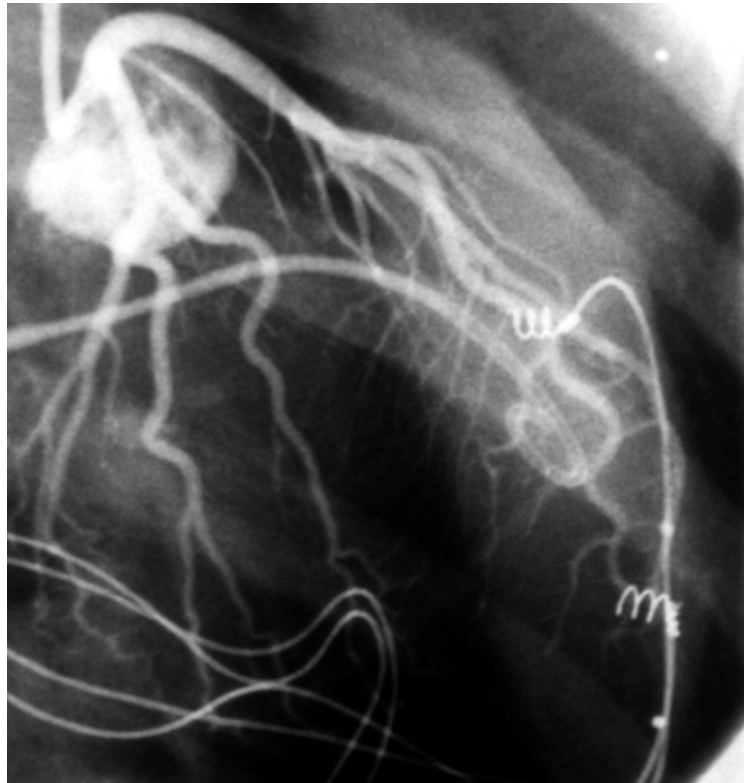
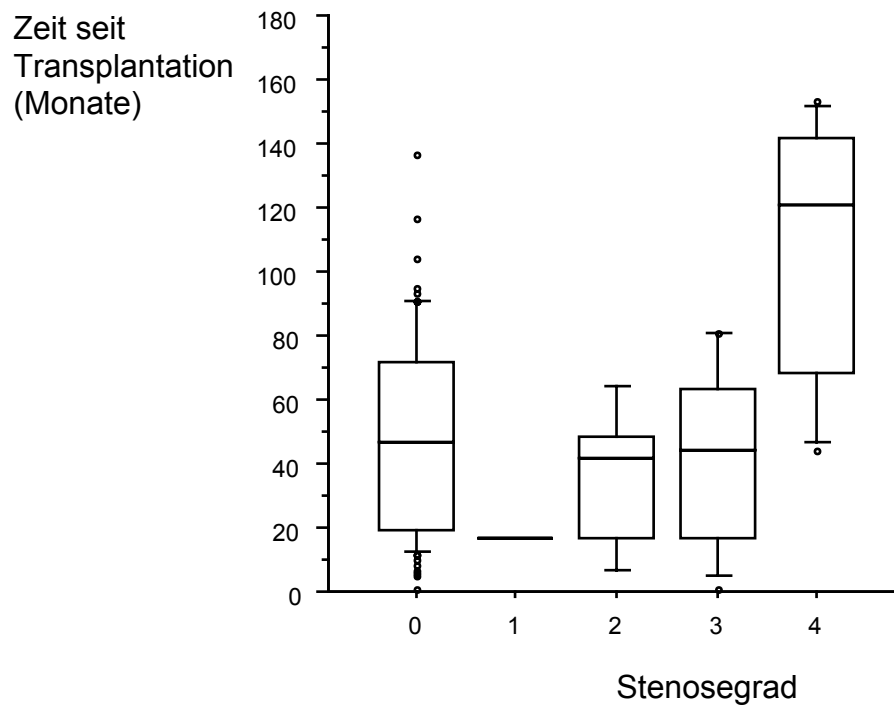


Abb. 33 Koronarangiogramm der linken Herzkranzarterie des Patienten aus Abb. 21 mit einem Gesamtkalkscore von TCS=73 und einer 75% Stenose des ersten Diagonalastes (→). Dieser Befund wurde durch Ballonangioplastie und Implantation eines Stents behandelt. (Abbildung freundlicherweise von Herrn Dr. W. Bocksch, Medizinische Klinik m.S. Kardiologie, Charité, Campus Virchow-Klinikum, überlassen).



Ein Vergleich des Stenosegrades mit den klinischen Faktoren zeigte, daß bei Patienten mit >75%igen Stenosen die Transplantation länger zurücklag (108 ± 43 Monate) als bei allen anderen Schweregraden (17 bis 49 ± 30 Monate, ANOVA, $p < 0,0001$, Abb. 34).

Abb. 34: Zusammenhang zwischen angiographischer Stenoseausprägung und seit der Herztransplantation vergangenen Zeit bei 112 herztransplantierten Patienten

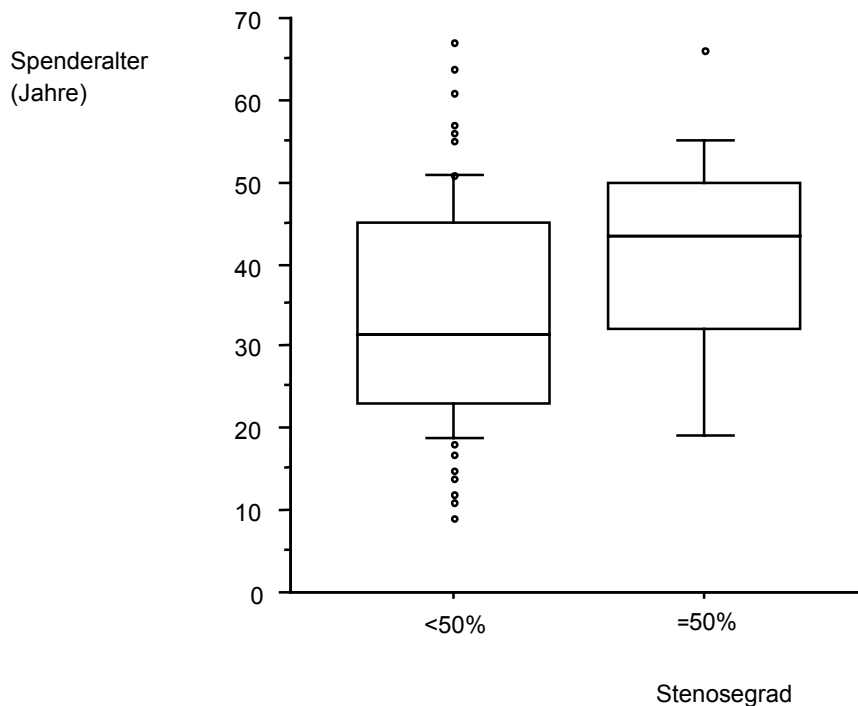


Stenosegrade in % luminaler Obstruktion:

0	-	0%
1	-	<25%
2	-	25-50%
3	-	51-75%
4	-	>75%

Patienten mit einer Stenose von über 50% hatten Organe von älteren Spendern (41 ± 13 Jahre) als Patienten mit weniger ausgeprägter Gefäßverengung (33 ± 13 Jahre, $p=0,04$, Abb. 35).

Abb. 35: Zusammenhang zwischen Alter des Organspenders und dem Auftreten hochgradiger Koronarstenosen im transplantierten Organ

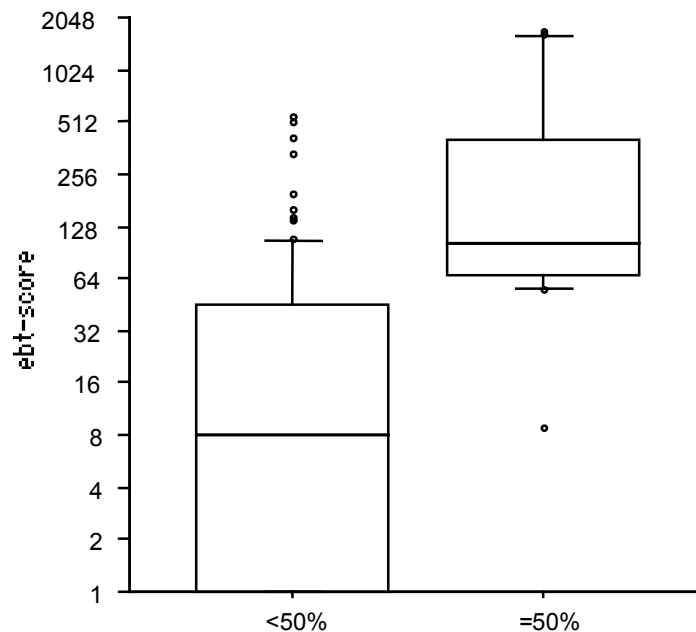


Zwischen dem Alter (ANOVA, $p=0,59$) und Geschlecht (Chi²-Test, $p=0,27$) der Patienten und dem Stenosegrad bestanden keine Zusammenhänge. Auch das Geschlecht der Spender zeigte keinen Zusammenhang mit dem Stenosegrad (Chi²-Test, $p=0,57$).

3.4.3.3. Zusammenhang zwischen Kalkscore und Koronarstenosen

Die mit der Elektronenstrahltomographie bestimmte koronararterielle Verkalkungsschwere korrelierte eng mit dem Vorliegen hochgradiger koronararterieller Stenosen (ANOVA, $p<0,0001$, Abb. 36).

Abb. 36 Verteilung der Kalkscore-Werte für 112 herztransplantierte Patienten in Abhängigkeit vom Vorhandensein hochgradiger (>50%) Koronarstenosen.



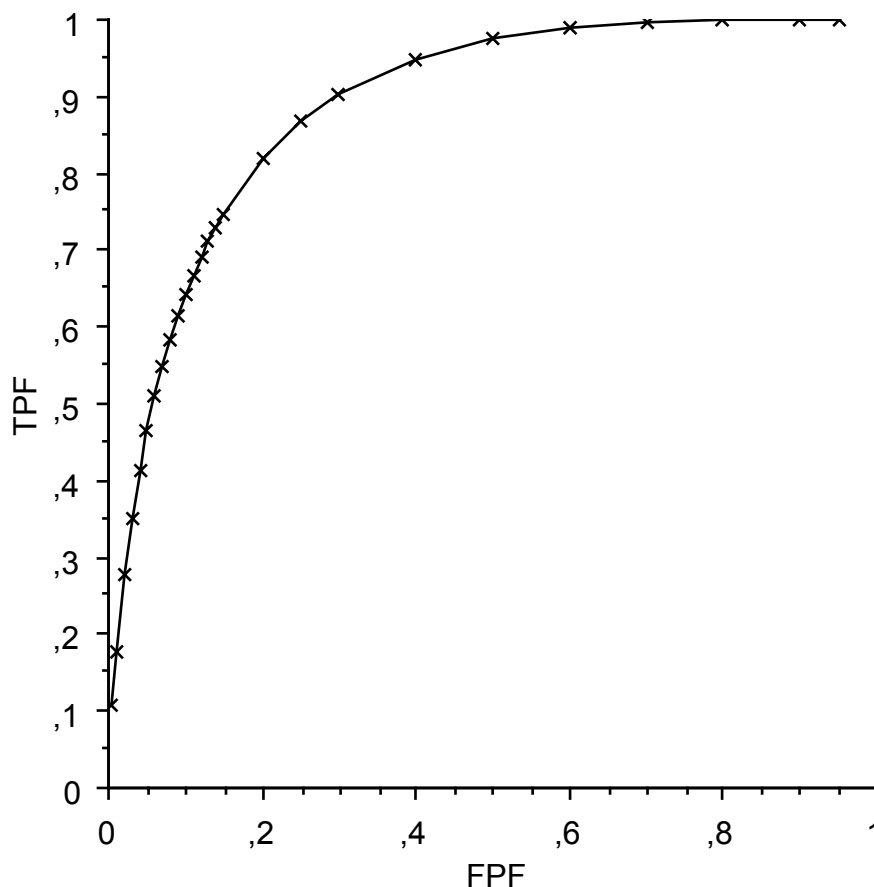
Alle Patienten mit hochgradiger Koronarstenose zeigten koronararterielle Verkalkungen im EBT. Bei Verwendung eines diagnostischen Schwellenwerts von 55 zeigte der Gesamtkalkscore eine Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 79% für die Diagnose hochgradiger Koronarstenosen. Bei diesem Schwellenwert lag der negative Vorhersagewert des Kalkscores bei 99%, der positive Vorhersagewert bei 43% und die Genauigkeit bei 81%.

Die logistische Regression zeigte, daß der Zusammenhang zwischen koronararterieller Verkalkungsschwere und dem Stenosegrad nicht auf die Korrelation der Verkalkungsschwere mit Spenderalter (relatives Risiko für Zunahme um ein Jahr: $1,06 \pm 0,04$; $p=0,1$), Patientengeschlecht (Männer gegenüber Frauen: relatives Risiko $1,1 \pm 0,6$; $p=0,8$) oder der seit der Transplantation vergangenen Zeit (relatives Risiko für Zunahme um einen Monat: $1,03 \pm 0,01$; $p=0,06$) zurückgeführt werden kann. Unter

Berücksichtigung dieser Faktoren erlaubte nur der EBT-Kalkscore in diesem statistischen Modell eine Voraussage hochgradiger Koronarstenosen (relatives Risiko bei Zunahme des logScores um 1: $1,9 \pm 0,2$ (SEM), $p=0,006$).

Zur Bestimmung der diagnostischen Qualität des EBT-Kalkscores in der Diagnose hochgradiger koronararterieller Stenosen wurde die Fläche unter der ROC-Kurve mit $Az=0,89 \pm 0,04$ berechnet (Abb. 37).

Abb. 37: ROC-Kurve für die Unterscheidung hochgradiger von geringgradigen Koronarstenosen anhand des EBT-Gesamtkalkscores.



TPF - true positive fraction = Sensitivität

FPF - false positive fraction = 1- Spezifität

Die Unterscheidung von >75% Stenosen von normalen Herzkranzarterien anhand des Kalkscores ergab eine Fläche unter der ROC-Kurve von $Az=0,94\pm0,05$. Weil Sensitivität und Spezifität zueinander in reziproker Beziehung stehen, wurde als "optimaler" Schwellenwert derjenige Score-Wert bestimmt, bei dessen Anwendung die Summe von Sensitivität und Spezifität des Tests am größten war. Für diese Analyse wurden die gemessenen Daten mit dem ROC-Analyseprogramm LABROC1 an eine ROC-Kurve angepaßt und die Sensitivität und Spezifität für die Kritischen Scorewerte aus der angepaßten ROC-Kurve berechnet. Sowohl für die Unterscheidung hochgradiger von geringgradigen Stenosen als auch für die Unterscheidung von >75% Stenosen von normalen Koronarien lag der optimale Schwellenwert des EBT-Scores bei 55.

3.4.3.4. Intrakoronare Ultraschalluntersuchung

Die intrakoronare Ultraschalluntersuchung entdeckte bei 94 der 101 untersuchten Patienten (93%) Intimaverdickungen. Bei 10 Patienten wurde ein Stanford Stadium I diagnostiziert, bei 14 Klasse II, bei 8 Klasse III und bei 62 Patienten Stadium IV (Abb. 38-41).

Abb. 38 Intrakoronare Ultraschallaufnahme des R. interventrikularis anterior der neunzehnjährigen herztransplantierten Patientin aus Abb. 20 und 32 mit normaler Koronaranatomie. Normale Lamina intima (\rightarrow), also Stanford Klasse 0. Koronare Verkalkungen konnten weder mit ICUS noch mit EBT entdeckt werden. (Abbildung freundlicherweise von Herrn Dr. W. Bocksch, Medizinische Klinik m.S. Kardiologie, Charité, Campus Virchow-Klinikum, überlassen).

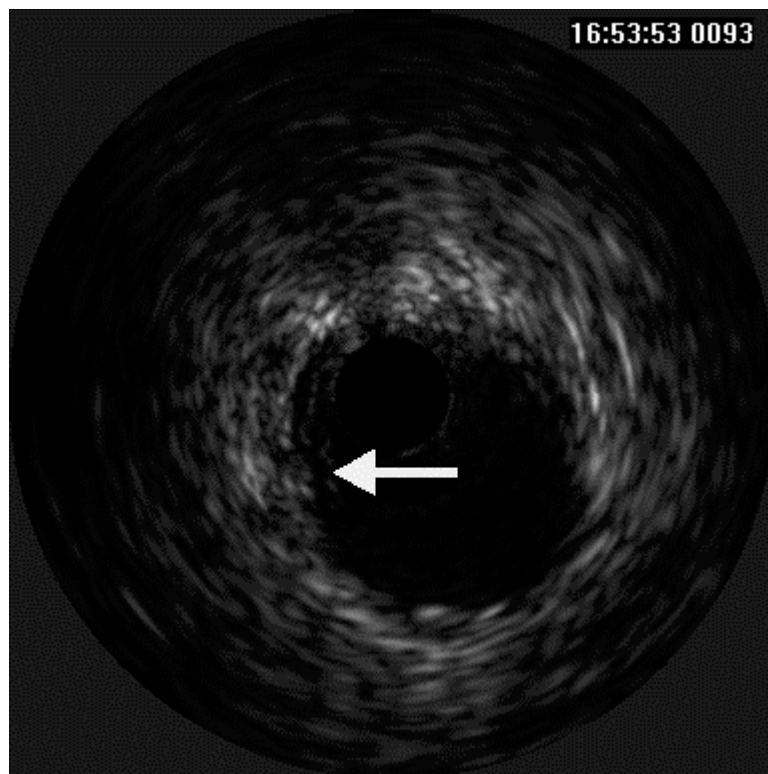
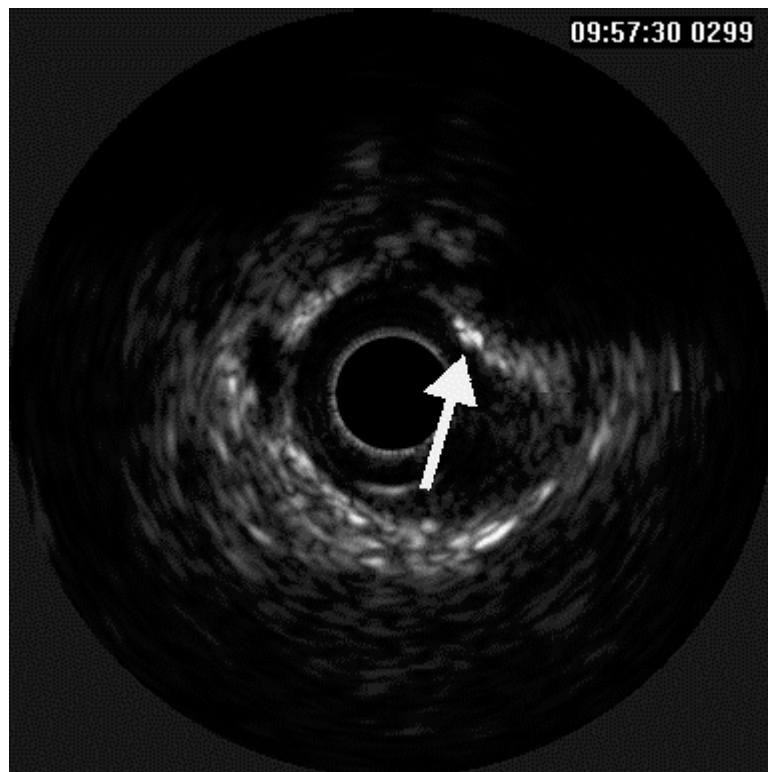


Abb. 39 Intrakoronare Ultraschallaufnahme des R. interventrikularis anterior des 54jährigen herztransplantierten Patienten aus Abb. 21 und 33 mit schwerer segmentaler Intimaproliferation von über 1 mm Durchmesser. Dieser Befund allein klassifiziert die Läsion als Ausdruck einer akzelerierten Transplantatvasculopathie, also Stanford Klasse IV. Außerdem imponiert eine deutliche Verkalkung des abgebildeten Plaques (→). Lokalisation und Ausprägung der Läsion stimmen mit dem EBT-Befund gut überein. (Abbildung freundlicherweise von Herrn Dr. W. Bocksch, Medizinische Klinik m.S. Kardiologie, Charité, Campus Virchow-Klinikum, überlassen).



Einfluß klinischer Daten auf den Grad der Intimaproliferation

Bei Frauen fand sich eine deutlich weniger ausgeprägte Intimaproliferation als bei Männern (Chi²-Test, p=0,004), während das Geschlecht des Organspenders

keinen Einfluß auf den Grad der Intimaproliferation hatte ($p=0,4$). Von den 62 Patienten mit Stanford IV Vaskulopathie waren 11 Frauen, aber von den sieben Patienten ohne Vaskulopathie waren fünf Frauen. Das Ausmaß der Transplantatvaskulopathie im ICUS hing auch vom Spenderalter ab (ANOVA, $p=0,001$). Das durchschnittliche Spenderalter für Patienten ohne Vaskulopathie lag bei 21 ± 3 Jahren und bei Patienten mit Stanford IV Vaskulopathie bei 36 ± 2 Jahren. Paarweise Vergleiche zeigten, daß Patienten mit Stanford II und IV Vaskulopathie Organe von älteren Spendern erhalten hatten ($p=0,001$ bzw. $p=0,004$) als Patienten ohne Vaskulopathie oder mit nur minimaler Intimaproliferation ($p=0,002$ bzw. $p=0,006$). Patientenalter und Zeitspanne seit der Operation zeigten keinen Zusammenhang mit der Ausprägung einer Intimaproliferation (ANOVA, $p=0,34$ bzw. $p=0,6$).

3.4.3.5. Zusammenhang zwischen den koronarangiographischen Befunden und dem Grad der Intimaproliferation im intrakoronaren Ultraschall

Alle Patienten mit einer koronarangiographisch darstellbaren Stenose zeigten in der intrakoronaren Ultraschalluntersuchung ebenfalls eine erhebliche Intimaproliferation, so daß sie als Grad IV Vaskulopathie bewertet werden mußten.

3.4.3.6. Zusammenhang zwischen Kalkscore und dem Grad der Intimaproliferation im intrakoronaren Ultraschall

Zwischen dem Gesamtkalkscore nach Agatston und dem Grad der Intimaproliferation bestand ein deutlicher Zusammenhang (ANOVA,

$p < 0,0001$). Bei Patienten mit Grad IV Intimaproliferation betrug der Kalkscore im Median TCS=41 (25. Perzentile: 9, 75. Perzentile: 98), während Patienten ohne Intimaproliferation meist keine koronaren Verkalkungen aufwiesen (Median: TCS=0, 25. Perzentile 0, 75. Perzentile 0, $p < 0,0001$). Im paarweisen Vergleich war die Verkalkungsschwere bei Grad IV Vaskulopathie auch gegenüber allen anderen Intimaproliferationsklassen deutlich fortgeschritten ($p = 0,0002$ bis $p = 0,03$, Abb. 40-42).

Abb. 40 Elektronenstrahltomogramm einer 33 Jahre alten herztransplantierten Patientin ohne koronararterielle (\rightarrow) Verkalkungen. Der Gesamtkalkscore nach Agatston lag somit bei TCS=0.

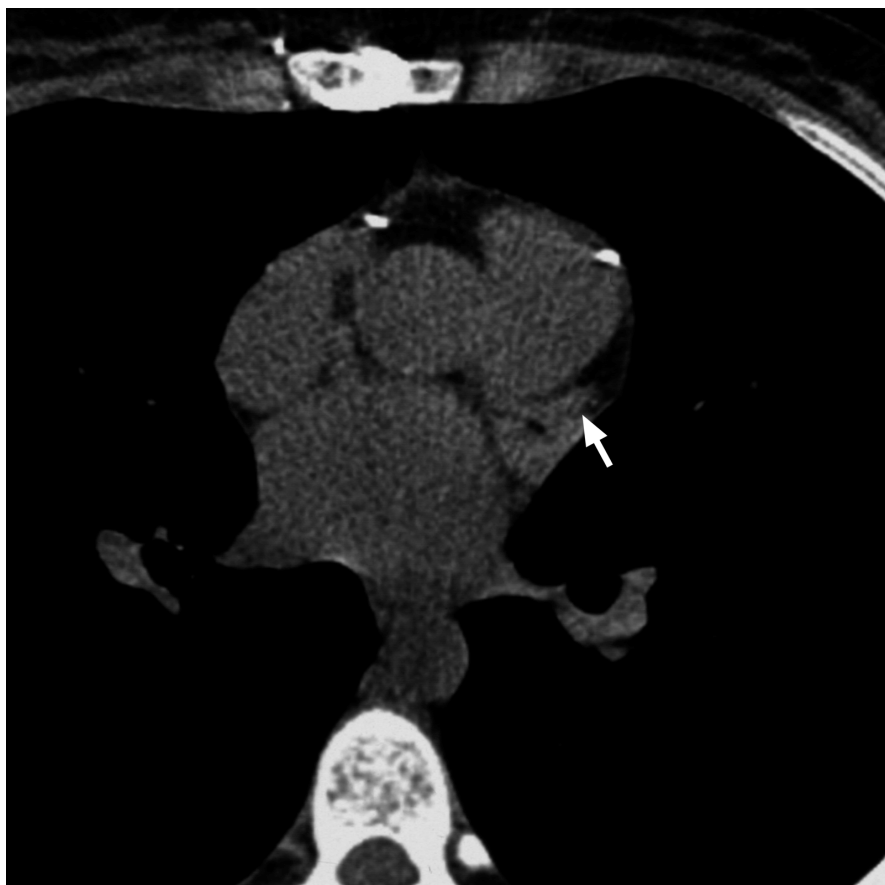


Abb. 41 Koronarangiogramm derselben Patientin mit Darstellung einer stenosefreien linken Herzkranzarterie. (Abbildung freundlicherweise von Herrn Dr. W. Bocksch, Medizinische Klinik m.S. Kardiologie, Charité, Campus Virchow-Klinikum, überlassen).



Abb. 42 Intrakoronarer Ultraschallbefund des LAD derselben Patientin mit gering ausgeprägter Intimaproliferation (→) als Zeichen einer moderaten Transplantatvaskulopathie, Stanford Klasse II. Die Intimaproliferation weist keinerlei Verkalkungen auf. Keine Lumenobstruktion. (Abbildung freundlicherweise von Herrn Dr. W. Bocksch, Medizinische Klinik m.S. Kardiologie, Charité, Campus Virchow-Klinikum, überlassen).

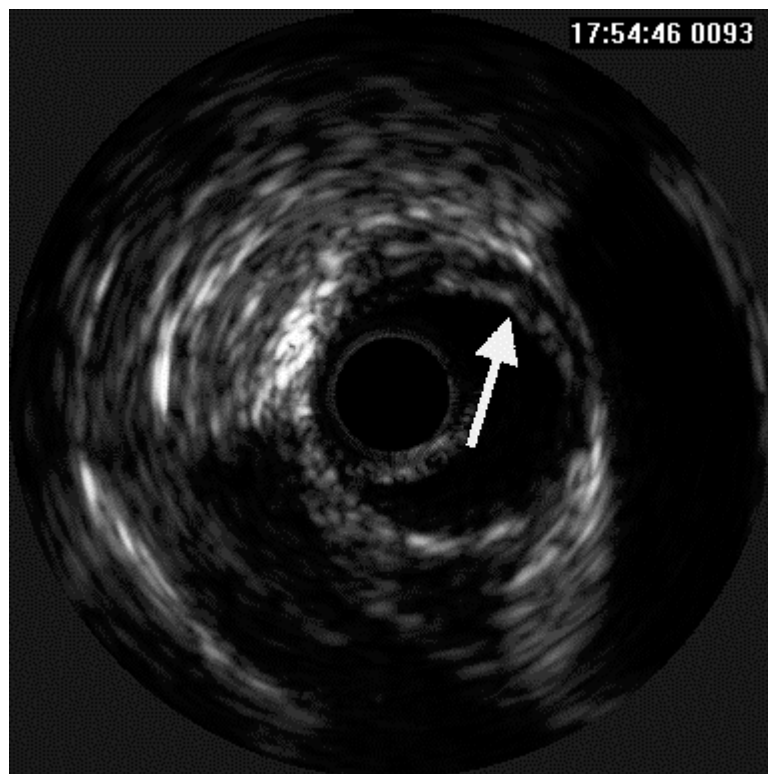
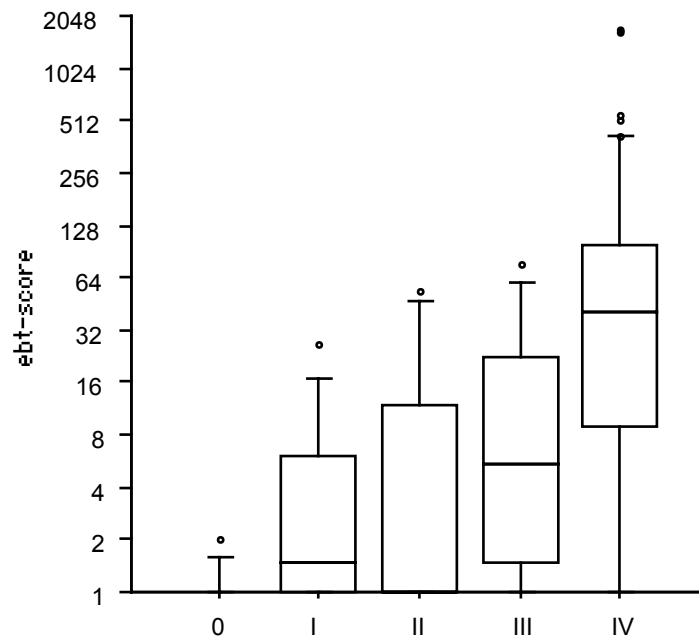


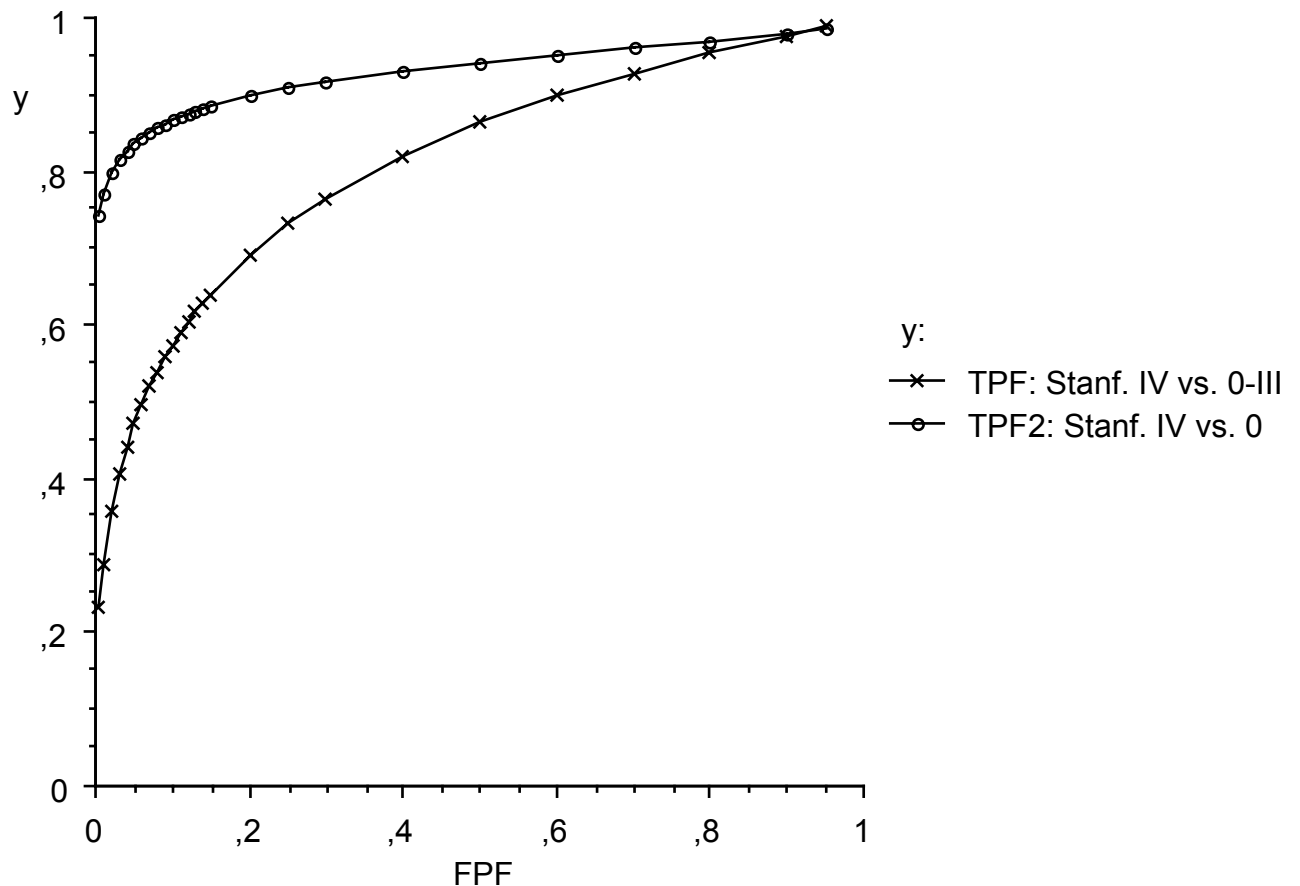
Abb. 43 Verteilung der Kalkscore-Werte für 101 herztransplantierte Patienten in Abhängigkeit von der Intimaproliferation, klassifiziert nach dem Stanford-Schema.



Im Vergleich mit klinischen Daten erwies sich der Gesamtkalkscore als ein stärkerer Prädiktor einer akzelerierten Transplantatvaskulopathie (logistische Regressionsanalyse, relatives Risiko $1,91 \pm 0,15$, $p < 0,0001$) als das Spenderalter (in Jahren, relatives Risiko: $1,01 \pm 0,02$, $p = 0,6$) oder das Patientengeschlecht (für Männer: relatives Risiko $1,2 \pm 0,29$, $p = 0,5$).

Eine Analyse der ROC-Kurven ergab für die Voraussage der akzelerierten Transplantatvaskulopathie mittels des Gesamtkalkscores eine Fläche unter der ROC-Kurve von $Az = 0,93 \pm 0,05$ (Abb. 44). Der optimale Kalkscoregrenzwert lag bei $TCS = 3$. Bei Verwendung dieses Grenzwertes wurde eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 97% erreicht.

Abb. 44 ROC-Kurven für die Voraussage einer akzelerierten Transplantatvaskulopathie gemäß der Stanford-Klassifikation intrakoronarer Ultraschallbefunde anhand des EBT-Gesamtkalkscores. Daten von 101 herztransplantierten Patienten.



TPF - true positive fraction = Sensitivität

FPF - false positive fraction = 1 - Spezifität

Obwohl die intrakoronare Ultraschalluntersuchung jeweils nur den R. interventrikularis anterior erfasste, zeigte eine Analyse allein des LAD-Kalkscores keine bessere Voraussagekraft für die Ausprägung der Intimaproliferation. In diesem Fall ergab sich eine degenerierte ROC-Kurve. Dieser Befund impliziert eine exakte Übereinstimmung der verglichenen Parameter⁶³, die Fläche unter der binormalen ROC-Kurve betrug jedoch nur

$Az=0,58$. Damit verlief die ROC-Kurve streng horizontal bei einer Sensitivität von 58%.

Für die Unterscheidung der akzelerierten Transplantatvaskulopathie von allen weniger ausgeprägten Befunden lag die Fläche unter der ROC-Kurve bei $Az=0,82\pm0,04$ (Abb. 44). In diesem Fall war der optimale Grenzwert $TCS=13$. Mit diesem Grenzwert ergab sich eine Sensitivität für die Erkennung der akzelerierten Transplantatvaskulopathie von 71% und eine Spezifität von 81%.

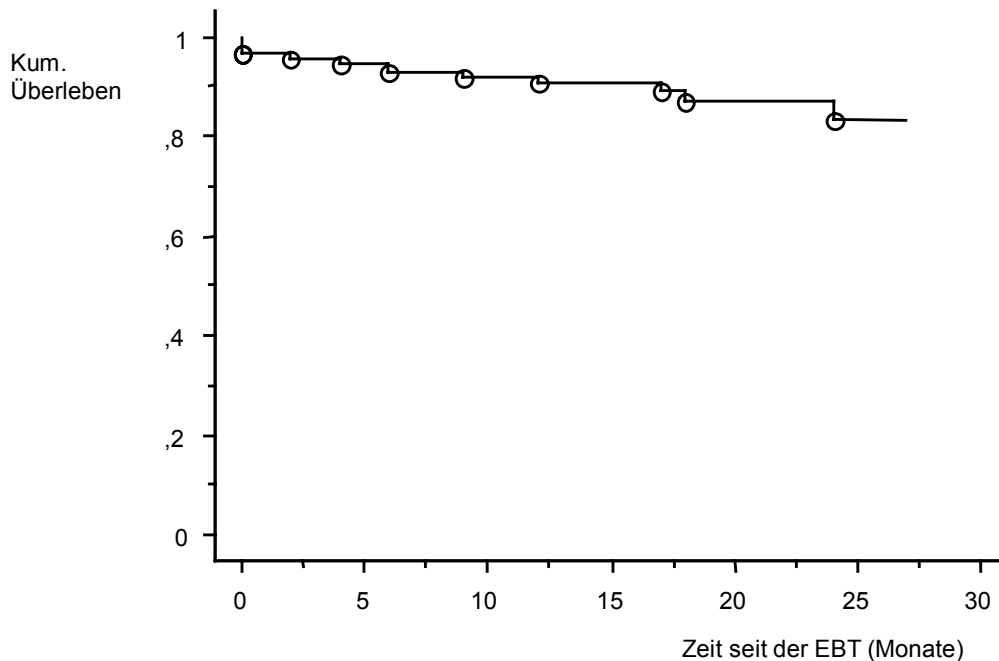
3.4.3.7. Vergleich der koronararteriellen Verkalkungen im EBT und im intrakoronaren Ultraschall

Für diesen Vergleich mußten zwölf Untersuchungen wegen unvollständiger Datendokumentation ausgeschlossen werden. Bei den verbleibenden 89 Patienten fand sich ein hochsignifikanter Zusammenhang in der Erkennung koronarer Kalkplaques zwischen den beiden Methoden (χ^2 -Test, $p<0,0001$). Bei 37 Patienten zeigten beide Untersuchungen übereinstimmend keinerlei Verkalkungen, während bei 38 Patienten mit beiden Methoden verkalkte Plaques gefunden wurden. Damit lagen bei 75 von 89 Patienten (84%) konkordante Ergebnisse vor. Bei sieben Patienten wurden Verkalkungen nur im intrakoronaren Ultraschall gefunden, von denen keiner eine angiographisch sichtbare Stenose aufwies, und von denen vier im EBT Verkalkungen anderer Koronarsegmente mit einem Gesamtscore zwischen 1 und 45 hatten. Bei weiteren sieben Patienten konnten LAD-Verkalkungen nur im EBT gefunden werden. Bei diesen Patienten lag der LAD-Kalkscore zwischen eins und neun.

3.4.3.8. Prognostische Bedeutung des Kalkscores

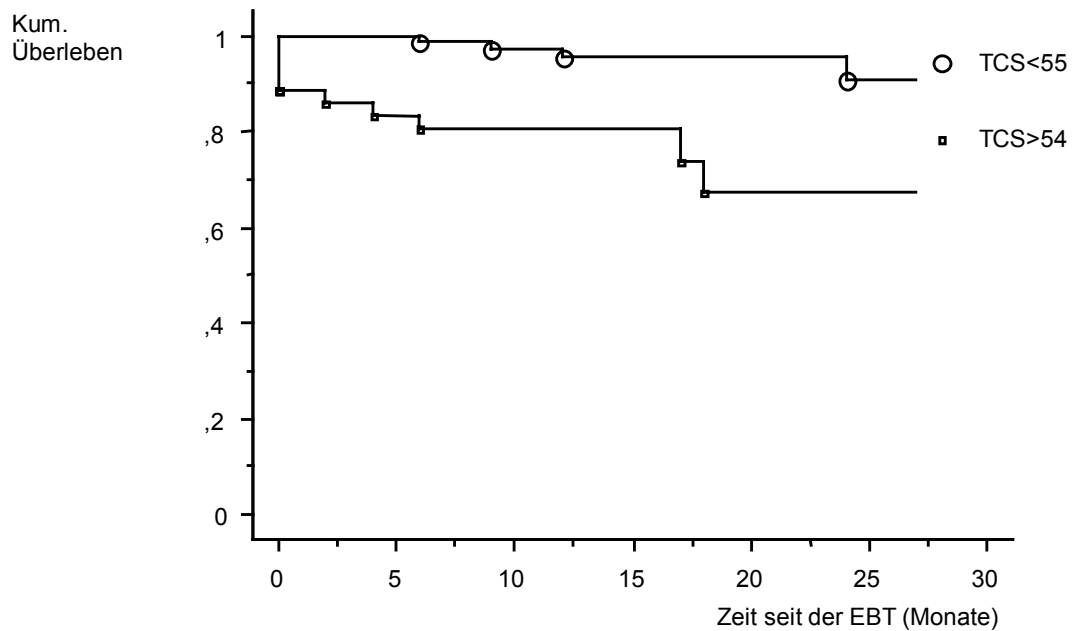
Der klinische Nutzen bildgebender Methoden läßt sich vor allem durch Vergleich mit dem Krankheitsverlauf validieren. Da die Beobachtungszeiträume der betreffenden Patienten variabel sind, bieten sich Verfahren der Überlebensstatistik wie die Berechnung der Überlebenszeit nach Kaplan-Meier für eine numerische Analyse an. Dafür wurden koronare Ereignisse als Herzinfarkt, Retransplantation, Tod kardialer Ursache, aortokoronare Bypassoperationen und perkutane Revaskularisationsmaßnahmen definiert. Als Stichtag der Überlebensanalyse wurde der 15. Januar 2000 gewählt. Der zu diesem Zeitpunkt zu übersehende Verlauf seit der EBT-Untersuchung war zwischen neun und 27 Monaten lang (Median: 16 Monate). Im Beobachtungszeitraum traten insgesamt 13 koronare Ereignisse in der Studiengruppe auf. Allerdings starb von diesen elf Patienten nur ein einziger, der bei einem Kalkscore von TCS=421 einen tödlich verlaufenden Myokardinfarkt erlitt. Ein Patient mit Kalkscore von 1718 wurde erfolgreich retransplantiert. Ein Patient wurde durch aortokoronare Bypassoperation revaskularisiert, während bei zehn Patienten Koronarstenosen durch perkutane Angioplastie behandelt wurden, sechs davon mit Implantation eines Koronarstents. Das mediane ereignisfreie Überleben der 112 herztransplantierten Patienten lag bei $22 \pm 0,6$ Monaten (Abb. 45). Bei dem begrenzten zu übersehenden Verlauf kann noch keine Analyse des tatsächlichen Überlebens der Patienten mit ausreichender statistischer Aussagekraft geboten werden und bleibt daher einer späteren Betrachtung vorbehalten.

Abb. 45 Kaplan-Meier-Modell des ereignisfreien Überlebens von 112 herztransplantierten Patienten.



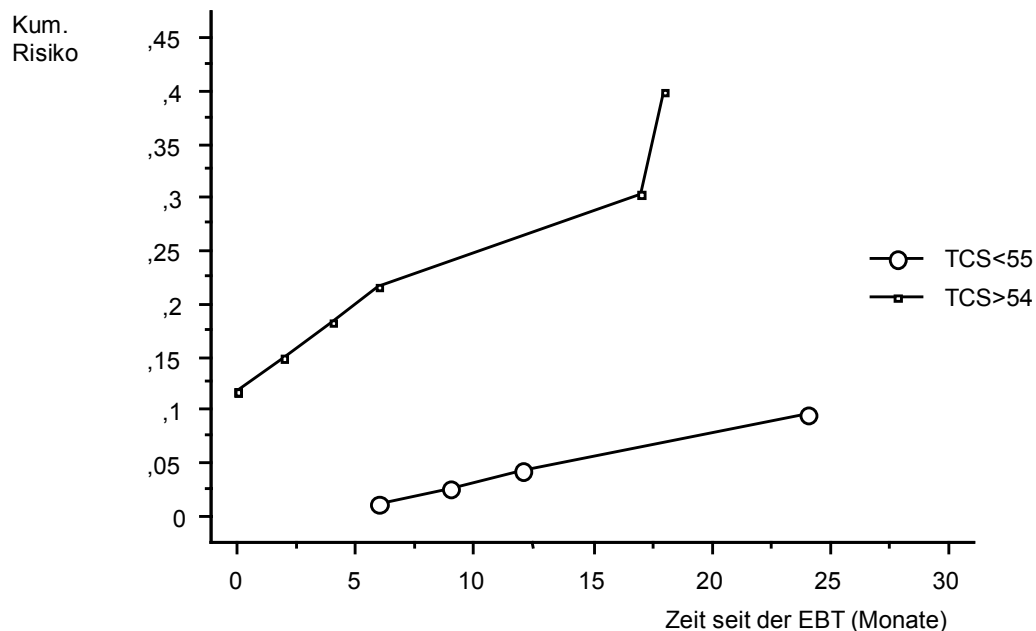
Die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse zeigt, daß Patienten mit höhergradiger Koronarsklerose einem deutlich höheren Risiko ausgesetzt sind, einen koronaren Insult zu erleben. Erwartungsgemäß nimmt der Prognoseunterschied im zeitlichen Verlauf zu (Abb. 46). Während das ereignisfreie Überleben von Patienten ohne höhergradige Koronarsklerose bei $23 \pm 0,4$ Monaten lag, trat bei einem Kalkscore von $TCS > 54$ im Median schon nach $15 \pm 1,1$ Monaten ein koronarer Insult ein. Dieser Unterschied war im logrank-Test nach Mantel-Cox hochsignifikant ($p < 0,0007$).

Abb. 46 Kaplan-Meier-Modell des ereignisfreien Überlebens in Abhängigkeit von der koronaren Kalklast in der EBT.



Dieser Unterschied wird im kumulativen Risiko noch deutlicher erkennbar (Abb. 47).

Abb. 47: Kumulatives Risiko eines koronaren Ereignisses nach Herztransplantation in Abhängigkeit von der koronaren Kalklast



Wie bei der Risikoabschätzung einer Koronarstenose zeigt sich auch für die Prognoseabschätzung, daß die koronararterielle Kalklast der aussagekräftigste Prädiktor aller untersuchter Risikofaktoren ist. Für die Wertung des EBT-Kalkscores als prognostischer Faktor im Vergleich zu den übrigen Risikofaktoren wurde eine Regressionsanalyse der ereignisfreien Überlebenszeiten nach Cox angewendet. In diesem Regressionsmodell erwiesen sich lediglich der EBT-Kalkscore ($p=0,01$) und das Organspenderalter ($p=0,01$) als unabhängige prognostische Faktoren, während die Länge des seit der Transplantation vergangenen Intervalls ($p=0,24$), das Patientenalter ($p=0,48$) und das Patientengeschlecht ($p=0,86$) ohne prognostische Bedeutung blieben. Das relative Risiko eines koronaren Ereignisses nahm bei Zunahme des Spenderalters um ein Jahr um den Faktor 1,07 zu, also ein 7% höheres Risiko

(95% Konfidenzintervalle: 1,4% ; 13%). Das relative Risiko einer Zunahme der koronaren Kalklast um 50 Kalkscorepunkte lag bei 1,10, also eine zehnpromtente Risikozunahme im Beobachtungszeitraum (95% Konfidenzintervalle: 0%; 16%). Die besondere prognostische Bedeutung des EBT-Koronarkalkscores stimmt auch mit früheren Daten überein, bei denen bereits längere Intervalle seit der EBT Untersuchung betrachtet werden konnten, und deren Überlebenskurven für die ersten zwei Jahre den nun gefundenen Verläufen entsprechen⁶⁴.

3.4.4. Vergleich unterschiedlicher Scoring-Algorithmen

Eine wesentliche Testqualität diagnostischer Methoden besteht in der Reproduzierbarkeit von Testergebnissen. Die Reproduzierbarkeit des Gesamtkalkscores nach Agatston ist für sehr kleine koronararterielle Verkalkungen von unter 2 mm² Fläche nur eingeschränkt gegeben. Andererseits ist die Verlässlichkeit der Methode insgesamt mit 99% beziffert worden, und die mittlere Abweichung zwischen zwei Untersuchungen mit mindestens einem Kalkplaque liegt bei 3,6±7,5 Scorepunkten⁶⁵. Neue Scoringalgorithmen sollen die Reproduzierbarkeit weiter verbessern helfen⁶⁶. In Japan wiederholt eine Arbeitsgruppe die EBT-Kalkscoreuntersuchung bei jedem Patienten und verwendet den Mittelwert der beiden Messungen, um die Reproduzierbarkeit zu verbessern⁶⁷. Die Nachteile dieses Verfahrens bestehen in der doppelten Strahlenexposition, der doppelten Untersuchungsdauer und mehr als dem doppelten Aufwand der Auswertung einer einfachen Untersuchung. Mit den seit einigen Jahren verfügbaren jüngeren EBT-Geräten kann das gesamte Herz in einem Atemanhaltenmanöver vollständig abgebildet

werden, so daß Fehler durch eine Lücke zwischen zwei Scanserien bei unterschiedlicher Inspirationstiefe nicht mehr auftreten.

Eine mögliche Verbesserung der Reproduzierbarkeit könnte auch durch volumetrische Bestimmung der Kalklast entstehen, bei der die Dichte des Kalkplaques nicht mehr als Faktor in den Scorewert eingeht. Dieser sog. Volumenscore bestimmt nur noch die Summe der verkalkten Plaqueflächen. Ein Vorteil dieser Technik besteht darin, daß auch bereits vorhandene Aufnahmen noch retrospektiv mit dem neuen Verfahren ausgewertet werden können, wenn die Bilddaten elektronisch gespeichert wurden.

Um den Einfluß unterschiedlicher Auswertungsalgorithmen auf die diagnostischen Testqualitäten zu untersuchen, wurden die Bilddateien der untersuchten Patienten elektronisch auf eine zweite, separate Auswerteeinheit (Virtuoso, Siemens, Erlangen) übertragen und erneut ausgewertet. Dabei war das Ergebnis der ursprünglichen Auswertung nicht bekannt. Die Auswertungssoftware berechnete sowohl den Gesamtkalkscore mit der Agatstonmethode als auch den Volumenkalkscore. In beiden Fällen unterscheidet sich die Auswertung von der ursprünglich durchgeführten dadurch, daß verkalkte Plaques direkt markiert werden können, und dann die Plaquegröße durch eine automatisierte Flächenmessung aller mit dem Quellpunkt zusammenhängender kalkdichter Bildpunkte bestimmt werden kann. Durch diese Option entfällt die Notwendigkeit des Imatron-Algorithmus, den vollständigen Kalkplaque vor der Messung manuell einzukreisen. Ein weiterer Unterschied zum Imatron-Algorithmus besteht in einer Übersichtsabbildung des gesamten Untersuchungsvolumens durch dreidimensionale Rekonstruktion mit Hervorhebung kalkdichter Anteile, die eine verbesserte Zuordnung zur Koronaranatomie bieten soll. Die von Callister et al. beschriebene Methode einer isometrischen Interpolation von Bilddaten⁶⁶

steht mit dem Volumenscorealgorithmus der Virtuoso-Workstation jedoch nicht zur Verfügung.

3.4.4.1. Direkter Vergleich der Score-Werte

Obwohl die lineare Regressionsanalyse einen signifikanten Zusammenhang zwischen allen drei Kalkquantifizierungsalgorithmen zeigt (Abb. 48-50), sind bedeutsame Unterschiede erkennbar.

Abb. 48 Zusammenhang zwischen den EBT-Gesamtkalkscorewerten nach Agatston mit der Imatronkonsole und der Virtuoso-Workstation:

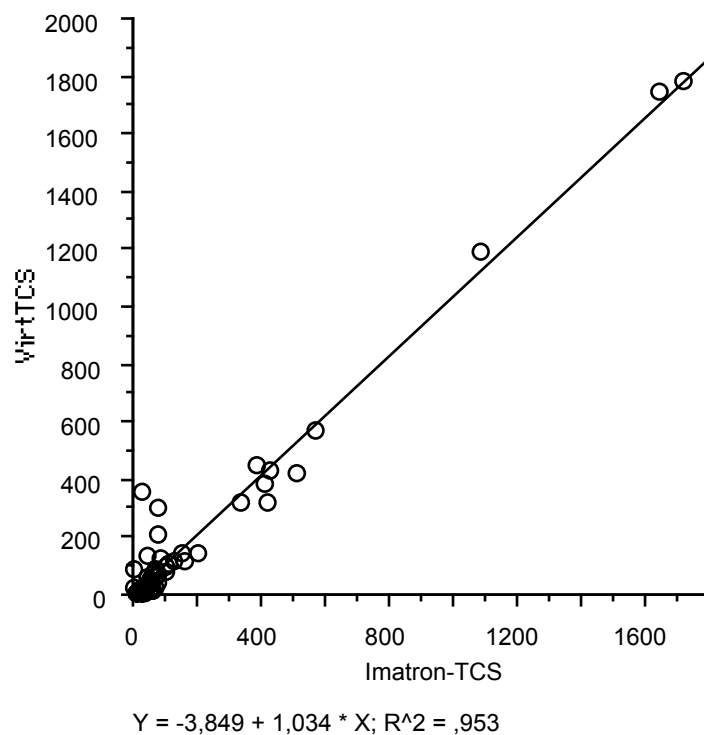


Abb. 49 Zusammenhang zwischen Gesamtkalkscore n. Agatston (VirtTCS) und dem Volumen-Score (VolSc) derselben Bilddaten, beide auf der Virtuoso-Workstation berechnet

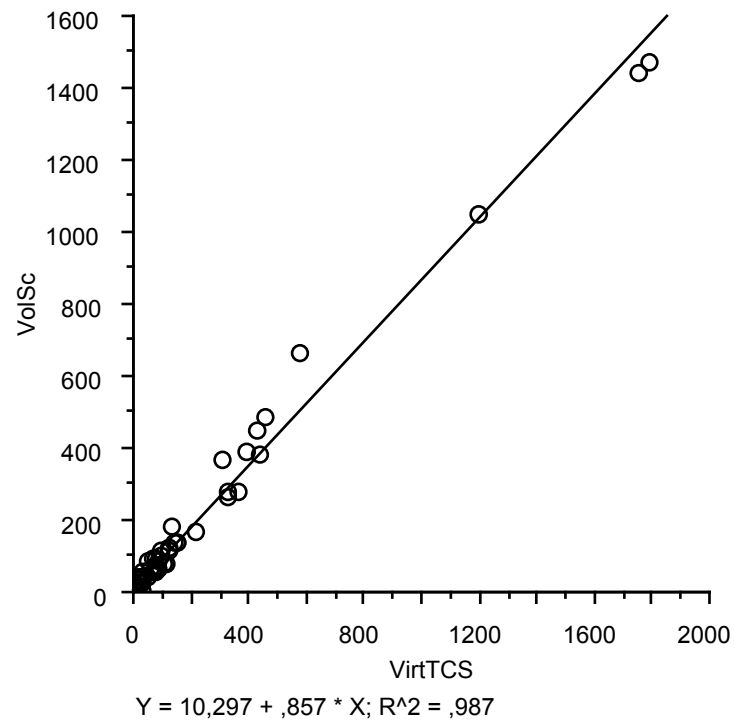
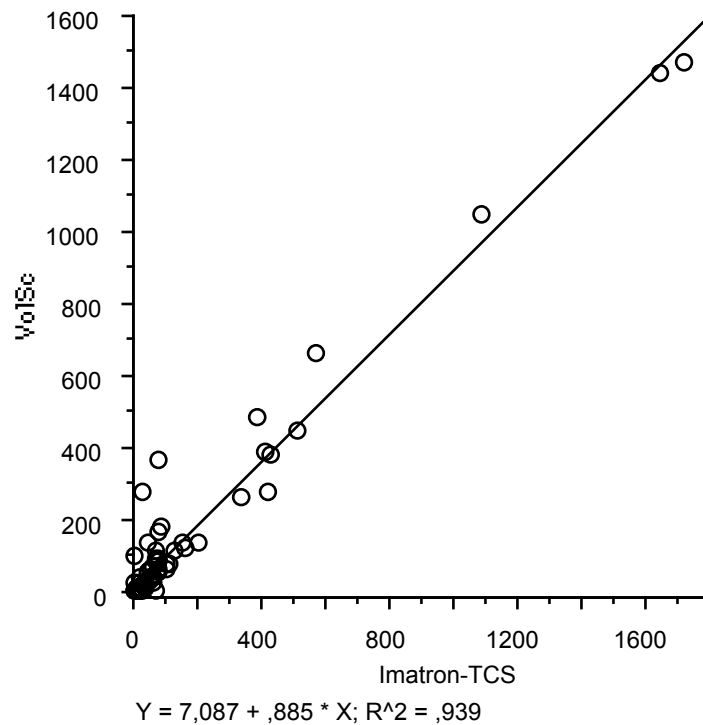


Abb. 50 Zusammenhang zwischen dem Gesamtkalkscore n. Agatston auf der Imatron-Konsole (Imatron TCS) und dem Volumen-Score der Virtuoso-Workstation (VolSc)

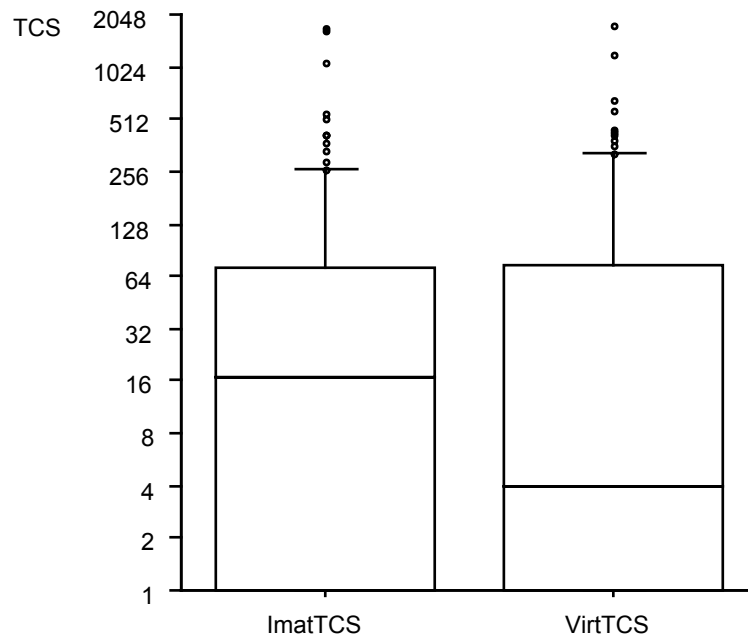


Dabei ist die Übereinstimmung zwischen Agatston-Verfahren und Volumenscoremethode auf der Virtuoso-Workstation enger ($r=0,987$, $p<0,0001$) als der Zusammenhang zwischen den beiden Agatston-Scores auf unterschiedlichen Konsolen ($r=0,953$, $p<0,0001$). Wie zu erwarten unterscheidet sich der Volumenscore auf der Virtuoso-Plattform stärker vom Agatston-Score mit der Imatron-Konsole ($r=0,939$, $p<0,0001$).

Erwartungsgemäß unterscheiden sich die verschiedenen Algorithmen im Bereich kleiner Scorewerte stärker.

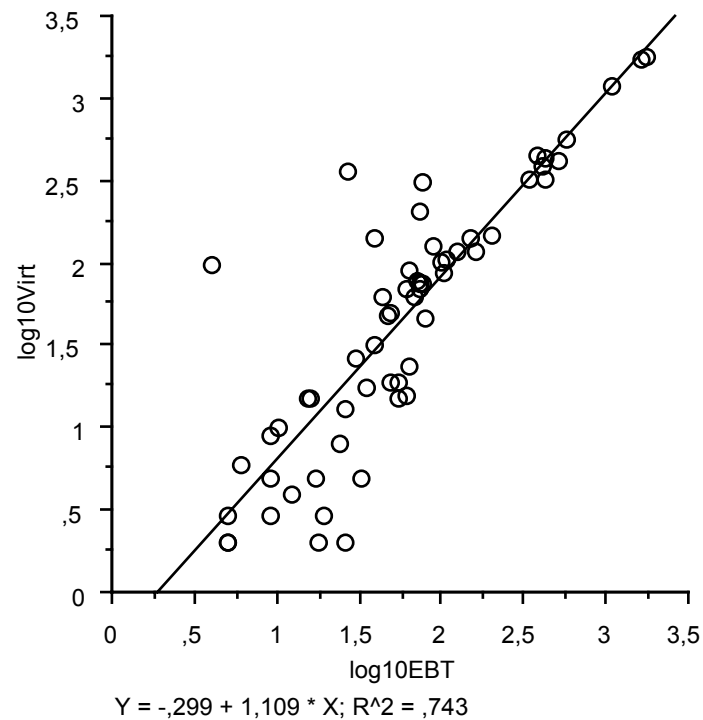
Obwohl zweifelsohne ein Zusammenhang der Kalkquantifizierung zwischen den drei Methoden besteht, lassen sich bedeutsame Unterschiede zwischen diesen Algorithmen darstellen (Abb. 51 und 52).

Abb. 51 Vergleich der Gesamtkalkscorewerte nach der Agatston-Methode (TCS) bei Auswertung mit der Imatron-Konsole (ImatTCS) und der Virtuoso-Workstation (VirtTCS).



Der Wilcoxon-Signed-Rank-Test ergibt für diesen Vergleich einen signifikanten Unterschied ($p=0,02$), während der Vergleich der beiden Virtuoso-Algorithmen keinen signifikanten Unterschied zeigt ($p=0,1$). Auch der Vergleich des Volume-Scores auf der Virtuoso-Workstation mit dem Agatston-Score auf der Imatron-Konsole ergibt keinen signifikanten Unterschied ($p=0,08$).

Abb. 52 Zusammenhang zwischen EBT-Gesamtkalkscore und der Auswertung derselben Bilddaten mit der Virtuoso-Workstation in logarithmischer Darstellung



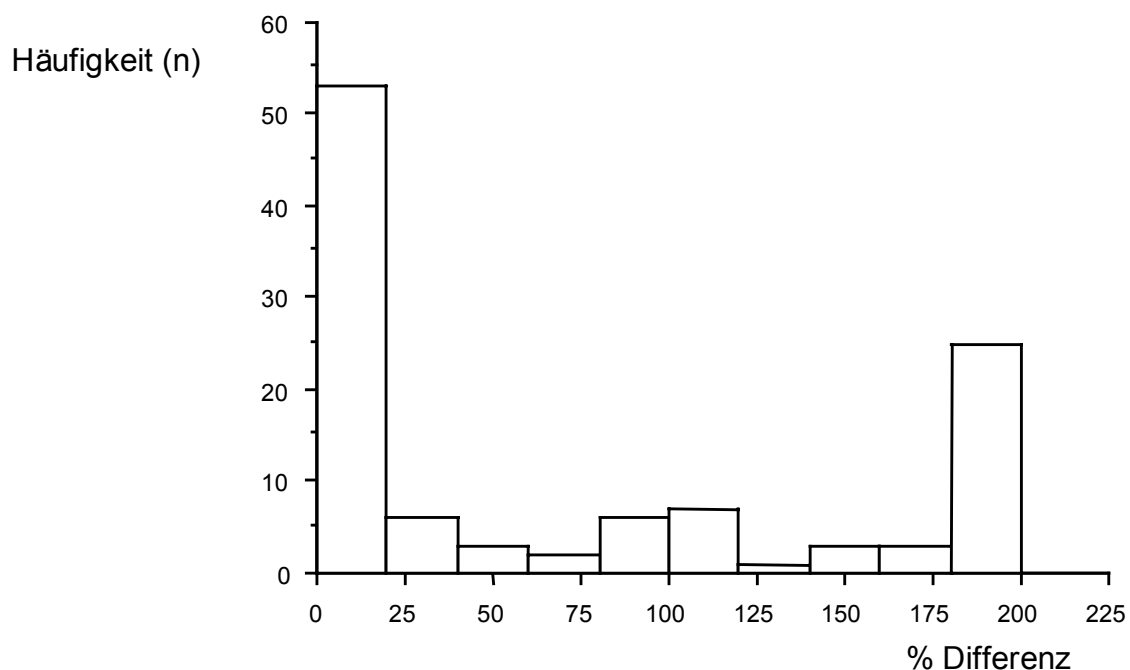
Demnach unterschätzt der Agatston-Score der Virtuoso-Workstation den original Agatston-Score der Imatron-Konsole bei kleinen Gesamtscorewerten. Als Maß der Übereinstimmung zwischen zwei Koronarkalkmessungen ist die prozentuale Abweichung der Meßergebnisse voneinander vorgeschlagen worden⁶⁸. Mit diesem Parameter beträgt die

prozentuale Differenz = Differenz der Meßwerte/Mittelwert der beiden Meßwerte * 100

Dieser Wert wurde für die Reproduzierbarkeit des Agatston-Gesamtkalkscores mit $39 \pm 63\%$ angegeben⁶⁹. Für den Vergleich der Kalkscorebestimmung nach

Agatston auf den beiden unterschiedlichen Computern findet sich eine Differenz von $74 \pm 82\%$, also deutlich mehr als bei der Reproduktion in Wiederholungsuntersuchungen mit demselben System. Problematisch ist bei diesem Vergleich jedoch, daß die Meßwerte nicht normalverteilt sind (Abb. 53), so daß der Vergleich von Mittelwert und Standardabweichung statistisch gesehen unzulässig ist.

Abb. 53 Häufigkeitsverteilung der relativen Meßwertdifferenzen bei der Koronarkalkquantifizierung nach Agatston mit zwei verschiedenen Implementierungen der Methode



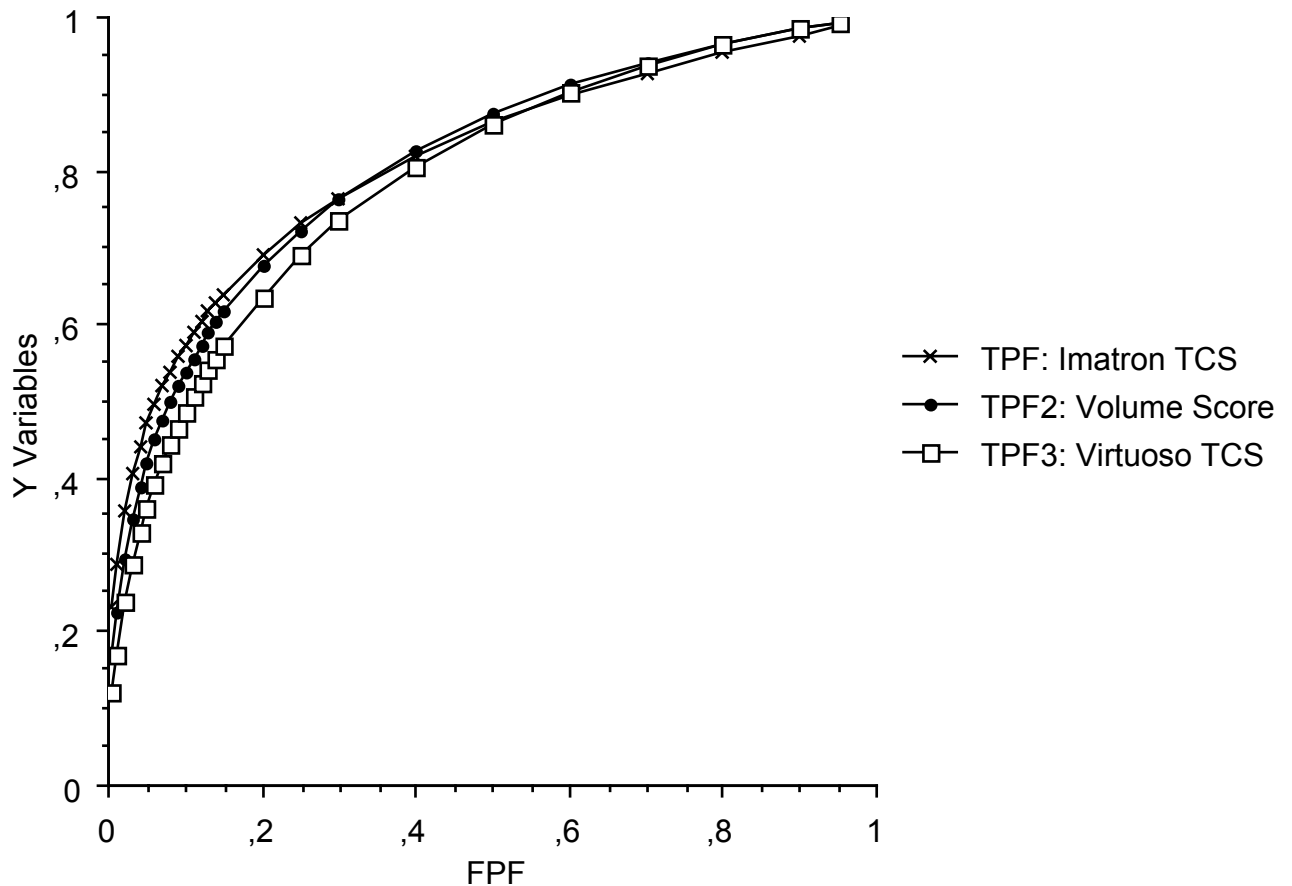
Der Vergleich prozentualer Differenzen bedingt außerdem, daß sehr kleine Meßwertunterschiede, z.B. $TCS_1=0$, $TCS_2=1$, Differenz=200%, die theoretisch größtmögliche prozentuale Differenz von 200% bewirken können. Gerade im Bereich sehr kleiner Scorewerte ist ja die Reproduzierbarkeit der Methode begrenzt, ohne daß dies den klinischen Wert der Meßergebnisse besonders

beeinträchtigen würde⁶⁵. Ein Vergleich der absoluten Meßwertunterschiede dürfte daher eine validere Analyse gestatten. Für die Reproduktion von Agatston-Kalkscoreergebnisse beträgt die absolute Differenz 19 ± 70 ⁶⁸, während sich der Unterschied zwischen den beiden Agatston-Scoremethoden auf unterschiedlichen Computern mit $TCS = 33 \pm 81$ beziffern läßt. Auch für diese Größe gilt allerdings, daß die Werte nicht normalverteilt waren, so daß auch für die absoluten Unterschiede eine Beschreibung als Mittelwert und Standardabweichung nicht sinnvoll ist. Darüber hinaus hängt die Standardabweichung von der Gruppengröße ab.

3.4.4.2. Vergleich der Diagnostischen Qualität

Ein Vergleich zweier Koronarkalkmeßverfahren sollte daher vielmehr die diagnostische Qualität in Hinblick auf die klinische Fragestellung berücksichtigen. Eine solche Analyse kann mit der receiver operating characteristics Analyse durchgeführt werden, und zwar unabhängig von der Meßwertverteilung. Daher wurden der Agatston-Gesamtkalkscore mit der Imatron-Konsole paarweise mit dem Agatston-Score der Virtuoso-Workstation und dem Volume-Score der Virtuoso-Workstation verglichen (Abb. 54 und 55). Für diese Vergleiche wurde das CLABROC-Program von Prof. Metz, University of Chicago, angewendet.

Abb. 54 Vergleich der diagnostischen Genauigkeit des Agatston-Scores mit der Imatron-Workstation gegenüber dem Volume-Score für die Erkennung >50% Koronarstenosen anhand der ROC-Kurven

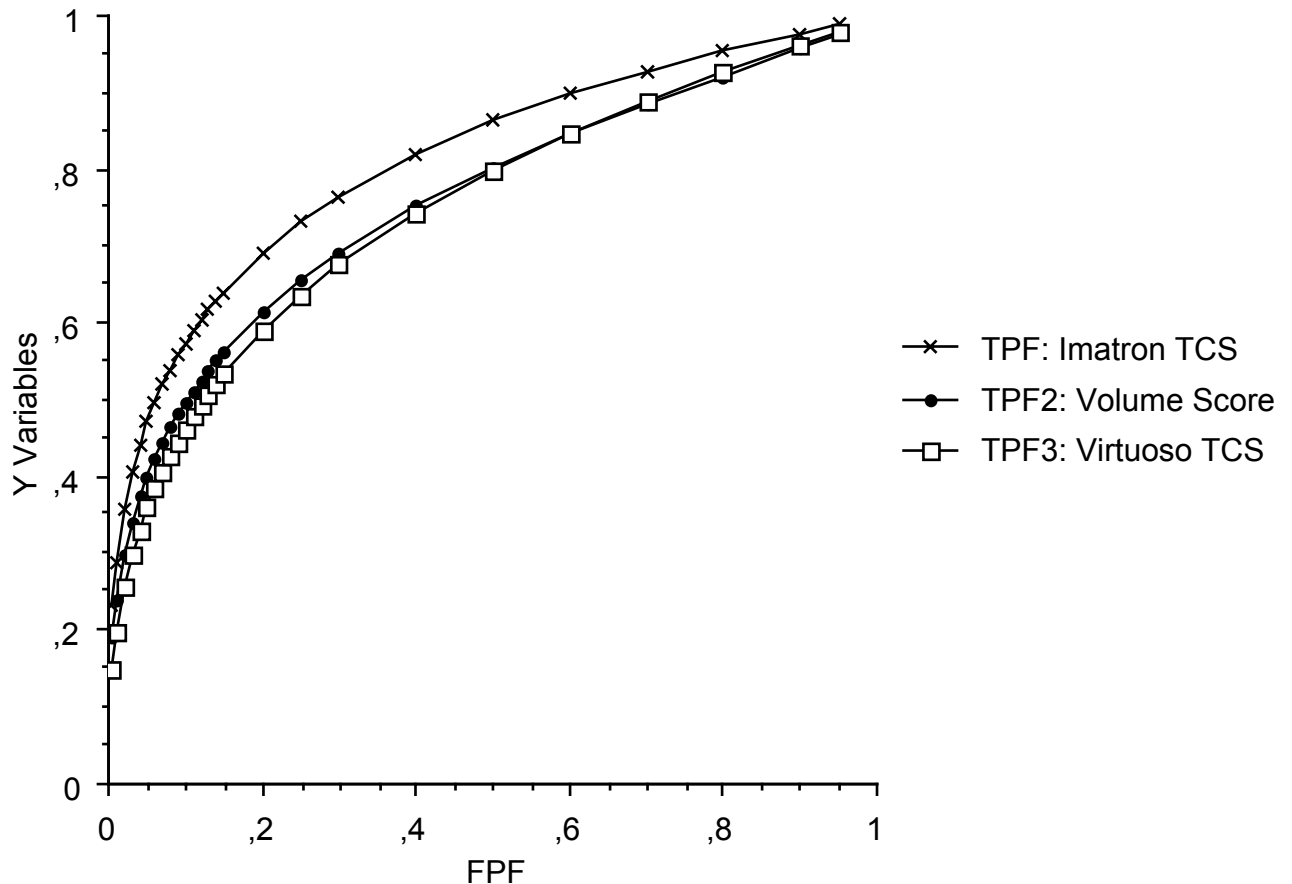


TPF - true positive fraction = Sensitivität

FPF - false positive fraction = 1- Spezifität

Die Erkennung hochgradiger Koronarstenosen gelang mit dem Agatston-Score auf der Imatronkonsole am besten ($Az=0,87$), obwohl der Unterschied der diagnostischen Qualität gegenüber dem Virtuoso-Agatstonscore ($Az=0,79$, $p=0,05$) knapp und gegenüber dem Virtuoso-Volumenscore ($Az=0,81$, $p=0,13$) erkennbar das Signifikanzniveau verfehlte.

Abb. 55 Vergleich der diagnostischen Genauigkeit des Agatston-Scores mit der Imatron-Workstation gegenüber dem Volume-Score für die Differenzierung einer akzelerierten Transplantatvaskulopathie von geringergradigen Läsionen (TVP 0-3) anhand der ROC-Kurven



TPF - true positive fraction = Sensitivität

FPF - false positive fraction = 1- Spezifität

Die Erkennung einer akzelerierten Transplantatvaskulopathie gelang mit der Agatston-Scoreauswertung auf der Imatron-Konsole ($Az=0,83$) signifikant besser als mit dem Agatston-Verfahren auf der Virtuoso-Workstation ($Az=0,75$, $p=0,03$) und nur knapp nicht signifikant besser als mit dem Volumenscore auf der Virtuoso-Workstation ($Az=0,76$, $p=0,05$).

3.4.4.3. Übertragbarkeit von unterschiedlichen Scoring-Methoden und Bewertung

Dieser Vergleich belegt neben den konkreten Unterschieden der untersuchten Algorithmen, daß die Implementierung selbst desselben Scoring-Prinzips als Agatston-Score in verschiedenen Computerprogrammen diagnostisch bedeutsame Unterschiede beinhalten kann, und verschiedene Systeme der Koronarkalkquantifizierung trotz hochsignifikanter Korrelation der Meßwerte gleichwohl wichtige Unterschiede hinsichtlich ihrer diagnostischen Qualität aufweisen können. Dieser Umstand ist vor allem beachtenswert, wenn konventionelle Spiral-CT-Verfahren auch für die Koronarkalkbestimmung eingesetzt werden sollen. Die bislang publizierten diagnostischen Ergebnisse mit der Elektronenstrahltomographie sind demnach nicht ohne weiteres auf andere CT-Methoden übertragbar, selbst wenn ein Zusammenhang zwischen bestimmten Meßgrößen darstellbar ist. Beispielsweise bedingen schon geringe Veränderungen der verwendeten Röhrenspannung merkliche Unterschiede in der Dichtemessung verkalkter Strukturen⁷⁰, so daß die als Kalkdefinition gewählten Dichtegrenzwerte ungültig werden. Diese Limitationen sind in der Vergangenheit leider nicht immer beachtet worden^{71,72}. Andererseits wurde für eine Volumenscore-Auswertung der EBT-Untersuchung mit isotroper Interpolation eine gegenüber dem Agatston-Verfahren verbesserte Reproduzierbarkeit beschrieben⁶⁶, ohne daß der diagnostische Nutzen dieses Ergebnisses bislang belegt worden wäre. Ähnliches gilt für die Adaptation von Scoring-Algorithmen an die Mehrzeilendetektor-Spiral-CT-Untersuchung²⁶. Daher wird eine klinische Validierung dieser Verfahren unumgänglich sein, die allerdings zumindest für die kommenden drei Jahre nicht absehbar ist. In einer kleinen Kohorte wurden bislang für die Mehrzeilendetektor-Spiral-CT-Technik

weniger gute diagnostische Qualitäten als bei der Elektronenstrahltomographie bekannt⁷³.

Koronararterielle Gefäßumbauten konnten in der vorliegenden Untersuchung mit einer hohen Sensitivität erfaßt werden. Dieser Befund steht in Einklang mit einer Vielzahl früherer Studien. Die hohe diagnostische Testqualität der Agatstonmethode macht es unwahrscheinlich, daß neuere Untersuchungsmethoden die Diagnosequalität wesentlich verbessern werden. In der vorliegenden Patientengruppe wurde nur ein einziger Patient mit hochgradiger Koronarstenose unter Verwendung des optimierten Scoregrenzwertes falsch negativ als normal klassifiziert, so daß eine Verbesserung der Diagnosequalität nur möglich wäre, wenn ein anderes Verfahren diesen Patienten bei zumindest unveränderter Spezifität als krank erkannt hätte. Der einzige falsch negativ klassifizierte Patient hatte einen Gesamtscore von TCS=9 bei einem optimierten Grenzwert von TCS=55. Da die mittlere Variabilität des Agatstonscores bei positivem Kalknachweis bei 3,5 Scorepunkten liegt⁶⁵, ist es recht unwahrscheinlich, daß eine andere Scoring-Methode diesen Patienten als richtig positiv entdeckt hätte. Dieser Befund illustriert, daß ein möglicherweise besser reproduzierbarer Volumenscore-Algorithmus nicht notwendigerweise eine verbesserte Diagnose erlaubt. Auch die ROC-Analyse der Volumenscoremethode belegt, daß der diagnostische Nutzen des Volumenscore-Algorithmus den der Agatstonmethode nicht übertrifft. Besonders der Einfluß der Plaquedichte auf den Agatstonscore ist aus Gründen der Reproduzierbarkeit bemängelt worden⁷⁴ und hat zur Einführung der Volumenscoremethode geführt. Nach den nun vorliegenden Ergebnissen könnte sich jedoch die mit der maximalen Plaquedichte in den Agatstonscore eingehende Zusatzinformation über die Plaquequalität noch als bedeutsame

diagnostische Größe herausstellen⁷⁵. Für eine weitergehende Einschätzung der Bedeutung der Plaquedichte werden weitere Untersuchungen notwendig sein. Neben der unübertroffenen diagnostischen Testqualität des Agatston-Scoringverfahrens sollte auch die weitreichende Etablierung dieses Vorgehens gewürdigt werden. So ist das Verfahren sowohl von der Arbeitsgruppe Elektronenstrahltomographie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung⁷⁶ als auch von der American Heart Association⁷⁷ inzwischen in einschlägigen Leitlinien als Standardvorgehen zur Koronarkalkbestimmung aufgenommen worden. Für die Reproduzierbarkeit und Übertragbarkeit von Studienergebnissen dürfte die Anwendung dieser Methodik daher bis auf weiteres unverzichtbar bleiben. Gerade die nun gezeigten Unterschiede in der diagnostischen Qualität alternativer Methoden gefährden den Erfolg einer Anwendung der weiter verbreiteten Spiral-CT-Technik für die Koronarkalkbestimmung. Für diese Anwendung hat inzwischen jeder Geräteanbieter eine eigenständige Untersuchungs- und Auswertungstechnik entwickelt, die sich alle in wesentlichen Aspekten wie Auswertealgorithmus, zeitliche Auflösung der gewonnenen Bilder und Art der Synchronisierung mit dem Herzzyklus unterscheiden, so daß zukünftig bei solchen Untersuchungen zur Interpretation der Ergebnisse eine detaillierte Berücksichtigung der Aufnahmebedingungen notwendig sein wird.

3.4.5. Interpretation der Gesamtkalkscores

Für die therapeutische Umsetzung der elektronenstrahltomographischen Koronarkalkmessung bei der konventionellen koronaren Herzerkrankung liegen inzwischen von der Arbeitsgruppe Elektronenstrahltomographie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung herausgegebene

Empfehlungen vor, die insbesondere bei asymptomatischen Patienten mit zunehmender Kalklast differenzierte Instrumente der Behandlung vorschlagen⁷⁶. Eine hohe Kalklast indiziert dabei ein aggressiveres Angehen der Risikofaktoren (Rauchen, Ernährung, Übergewicht, Hyperlipidämie, Bewegungsmangel, Bluthochdruck) im Rahmen der einschlägigen Richtlinien⁷⁸. Bei der Interpretation elektronenstrahltomographischer Kalkmessungen sollte allerdings beachtet werden, daß fehlende Verkalkungen atherosklerotische Plaques nicht vollständig ausschließen, und daß vorhandene Verkalkungen nicht notwendigerweise mit dem Ort einer vorhandenen Stenose übereinstimmen⁷⁷.

Bei der Interpretation des Gesamtkalkscores nicht transplantierte Patienten spielt der Vergleich des gemessenen Scorewerts mit der geschlechts- und alterskorrigierten Häufigkeitsverteilung in einer Vergleichspopulation eine wichtige Rolle. Dieser Zugang beruht auf der Beobachtung, daß sowohl bei Patienten mit fehlender als auch bei Patienten mit angiographisch gesicherter Koronarstenose die Kalkscoreverteilung mit zunehmendem Lebensalter zu höheren Scorewerten hin ansteigt, so daß auch optimierte diagnostische Grenzwerte mit zunehmendem Lebensalter ansteigen^{50, 79}. Der Lage eines Meßwertes innerhalb der sog. Kalkscoreperzentilen wird deshalb eine wichtige Rolle bei der Risikoeinschätzung eingeräumt. Eine Einordnung des Kalkscores in Perzentilen hat bei herztransplantierten Patienten bislang keine zusätzliche diagnostische Information erbracht, da für eine verlässliche Normierung noch nicht genügend viele Patienten untersucht worden waren, außerdem aber das Patientenalter nach Herztransplantation keinen faßbaren Zusammenhang mit dem Koronarscore hat. Ersatzweise käme statt dessen das Spenderalter als Risikofaktor in Betracht (Tab. 3), das ja mit der Verkalkungsschwere korrelierte. In Tab. 2 kommt dieser Zusammenhang dadurch zum Ausdruck, daß

die in Perzentilen ausgedrückte Kalkschwere anders als bei einer Normalbevölkerung mit konventionellen Risikofaktoren⁸⁰ nicht monoton mit dem Lebensalter ansteigt. Andererseits käme aber auch die seit der Operation vergangene Zeit als Risikofaktor ersatzweise in Betracht. Prinzipiell wäre die Aufstellung solcher Perzentilentafeln für sämtliche bekannten Risikofaktoren möglich. Eine Tabellierung nach weiteren Faktoren würde die Interpretation allerdings komplizieren und für eine verlässliche Tabellierung eine noch viel größere Patientenzahl benötigen.

Tab. 3 Häufigkeitsverteilung der Gesamtkalkscorewerte nach Geschlecht und Spenderalter

Perzentile

Spender-
alter

(Jahre) 15-24 25-34 35-44 45-54 55-64 65-74

Männer

10	0	0	0	0	0	-
25	5	0	0	26	0	9
50	13	6	54	94	23	75
75	28	31	73	415	45	140
90	67	411	206	517	-	-

Frauen

10	0	-	-	-	-	-
25	0	2	0	25	-	-
50	2	7	18	49	0	-
75	40	34	35	61	-	-
90	109	-	-	-	-	-

Testtheoretische Überlegungen lassen jedoch auch prinzipielle Zweifel am Nutzen der Interpretation von Kalkscoreergebnissen anhand von Häufigkeitstabellen in Perzentilenform zu. Die Perzentilentabelle gibt zunächst statistisch betrachtet eine rein deskriptive Information über die Häufigkeitsverteilung des Scorewertes. Die Interpretation des Kalkscores verlangt andererseits nach einer Bewertung in Hinblick auf pathologische Befunde, also eine Unterscheidung zweier Zustände. Diese Unterscheidung ist mit den Mitteln der Testtheorie bewertbar. Ein Kalkscore oberhalb der 75. Altersperzentile wird üblicherweise als Hinweis auf eine Hochrisikosituation verstanden, sagt aber unmittelbar lediglich aus, daß 75% der Altersgenossen weniger ausgeprägte Verkalkungen aufweisen. Eine Reihe von Untersuchungen hat erwiesen, daß die aus testtheoretischer Sicht optimalen diagnostischen Grenzwerte im Regelfall nicht mit dem - zunächst willkürlich benannten - Perzentilenwert übereinstimmen, sondern zumeist von der Definition der gesuchten Erkrankung abhängen, z.B. vom Grad der Lumenobstruktion beim Versuch, eine Koronarstenose zu diagnostizieren^{52,81}. Die testtheoretisch angebrachte Methode zur Interpretation dieser Daten ist die ROC-Analyse. Mit der ROC-Analyse kann der die Diagnose definierende Grenzwert optimiert werden. Ein Vorteil dieses Vorgehens besteht darin, daß im Gegensatz zur Beurteilung nach Perzentilen keine Risikostufen gebildet werden müssen, sondern kontinuierlich verteilte Variablen als solche in die Berechnung eingehen. Die Perzentilentafel definiert daher lediglich eine gewisse "Altersnorm" nach Prävalenzgesichtspunkten, besagt aber nicht, ob diese Altersnorm nicht schon in den Bereich des Pathologischen fällt. Statt dessen belegen histopathologische Untersuchungen, daß die Kalklast bei allen untersuchten Altersgruppen eng mit den Wandumbauten einer koronaren Herzerkrankung korreliert⁸². Bislang konnte vor allem für die Prognoseabschätzung ein Nutzen der Kalkscoreinterpretation anhand von

Vergleichen mit der Scorewerthäufigkeit in einer Vergleichsgruppe gezeigt werden⁸⁰, während vergleichbare Daten für diagnostische Fragen noch ausstehen.

Ein weiteres Problem der Anwendung von Altersperzentilen besteht in der Datenbasis der Perzentilentabelle. Bislang sind für die Elektronenstrahltomographie nur begrenzte nordamerikanische Perzentilendaten verfügbar. Im Einzelfall wird sich die Grundpopulation der Perzentilentafel möglicherweise erheblich von der konkret zu beurteilenden Person unterscheiden, z.B. durch das Vorliegen von einschlägigen Symptomen oder anderen Risikofaktoren. In diesen Fällen ist die Perzentilentafel nicht ohne weiteres anwendbar. Also ist die Interpretation des Kalkscores immer darauf angewiesen, daß die relevanten klinischen und biographischen Daten des Patienten berücksichtigt werden. Da die Inzidenz der konventionellen koronaren Herzerkrankung mit zunehmendem Lebensalter zunimmt, ist eine Zunahme der Kalkscoreperzentilen mit dem Alter zu erwarten. Andererseits ist es noch nicht abschliessend geklärt, ob ein Kalkscore X bei einem bestimmten Lebensalter Y tatsächlich per se gefährlicher ist als bei einem zehn Jahre älteren Patienten.

Schließlich könnten für eine Synthese der Bewertungsmethoden für jeden Einflußfaktor getrennt nach Perzentilen mehrere ROC-Optimierungen diagnostischer Grenzwerte vorgenommen werden. Damit würde die in den unabhängigen Faktoren enthaltene prognostische Information in die Diagnosefindung einbezogen. Dafür spricht, daß ein bestimmter Kalkscoregrenzwert in Abhängigkeit vom Lebensalter unterschiedliche prognostische Bedeutung zeigt⁵¹. Nachteilig wäre an diesem Vorgehen, daß durch eine solche Zerlegung der Vergleichsgruppe in Perzentilen enorme Fallzahlen notwendig werden, bis eine verlässliche Analyse gelingt.

3.5. Stellenwert der elektronenstrahltomographischen Koronarkalkquantifizierung im Vergleich mit anderen Diagnosemethoden der koronaren Herzerkrankung

Die Quantifizierung koronararterieller Verkalkungen erwies sich als eine sehr sensitive Methode zur Entdeckung koronararterieller Stenosen als auch zur Prädiktion des Ausmaßes einer Intimaproliferation bei herztransplantierten Patienten. Diese Ergebnisse bestätigen die wichtige Rolle der elektronenstrahltomographischen Koronarkalkmessung als Methode zur Diagnose einer konventionellen koronaren Herzerkrankung und erweitern die Anwendung dieses Verfahrens auf herztransplantierte Patienten. Die diagnostische Testqualität des Verfahrens erreichte in dieser Untersuchung ähnliche Werte, wie sie für die nicht-transplantationsassoziierte koronare Herzerkrankung beschrieben worden sind⁸¹. Interessanterweise lagen die optimalen diagnostischen Grenzwerte des Kalkscores für die Voraussage einer hochgradigen Koronarstenose nahe denen einer Gruppe symptomatischer Patienten mit konventioneller koronarer Herzerkrankung⁸¹.

Die hervorragende Sensitivität der Elektronenstrahltomographie nach Herztransplantation steht in Widerspruch zu früheren Beschreibungen, nach denen koronare Verkalkungen bei der Transplantatvaskulopathie selten vorkämen^{83, 84}. Diese Diskrepanz kann durch das höhere Organspenderalter in dieser Untersuchung, den vergleichsweise späten Zeitpunkt der Untersuchung und die begrenzte Empfindlichkeit früherer intrakoronarer Ultraschalluntersuchungen für solche Läsionen erklärt werden. Das Organspenderalter hat seit der klinischen Einführung der Herztransplantation deutlich zugenommen, vor allem, weil der Bedarf an Spenderorganen die Anzahl verfügbarer Spenderorgane bei weitem übersteigt. Die Verwendung von

Spenderorganen älterer Spender hat sich als eine sinnvolle Option erwiesen, da die klinischen Ergebnisse solcher Operationen denen mit jüngeren Spenderorganen nicht nachstehen⁸⁵. Bei älteren Organspendern ist dabei naturgemäß eine höhere Prävalenz der konventionellen koronaren Herzerkrankung zu erwarten. Andererseits kann eine bereits vorbestehende koronare Erkrankung des Spenderherzens eine Transplantatvaskulopathie begünstigen⁸⁶. In einer früheren Studie wurden bei über der Hälfte der Herztransplantierten bereits kurz nach der Operation mit dem intrakoronaren Ultraschall atherosklerotische Koronarumbauten gefunden⁸⁷. Andere Daten lassen vermuten, daß atherosklerotische Umbauten der Spenderkoronarien zumindest im ersten postoperativen Jahr unabhängig von einer sich neu entwickelnden Transplantatvaskulopathie fortschreiten^{88,89}. Weil vorbestehende atherosklerotische koronare Läsionen mit keinem der heute bekannten Verfahren morphologisch von einer neu auftretenden Intimaproliferation durch Transplantatvaskulopathie unterscheidbar sind, werden nur früh postoperativ beginnende Verlaufsuntersuchungen eine getrennte Würdigung dieser beiden Mechanismen gestatten. Die regelmäßige Anwendung der Elektronenstrahltomographie auch im Verlauf wird eine früh postoperative Erkennung mit dem Spenderorgan "importierter" atherosklerotischer Koronarerkrankungen ermöglichen, so daß schon früh postoperativ aggressive Maßnahmen zur Behandlung solcher Läsionen gezielt eingeleitet werden können. Für vorbestehende koronare Erkrankungen des Spenderherzens gilt der bereits etablierte Nutzen der Elektronenstrahltomographie als ein aussagekräftiges Instrument der koronaren Risikobestimmung. Auch der vergleichsweise späte Zeitpunkt der EBT-Untersuchung erklärt eine höhere Prävalenz koronarer Verkalkungen. Frühere intrakoronare Ultraschalluntersuchungen mit einer geringeren Häufigkeit koronarer Verkalkungen fanden $2,4 \pm 0,1$ ⁸²; $2,9 \pm 2$ ⁸³ bzw. $3,3 \pm 0,2$ ⁵⁹ Jahre postoperativ statt,

während in der aktuellen Untersuchung im Mittel $4,2 \pm 2,8$ Jahre seit der Herztransplantation vergangen waren. Das Fortschreiten der Transplantatvaskulopathie mit zunehmender Zeit seit der Transplantation ist bereits früher beschrieben worden⁵⁹ und wird durch die nun erhobenen Daten bestätigt.

Ein weiterer Grund für eine höhere Inzidenz koronararterieller Verkalkungen in der aktuellen Untersuchung besteht in der beschränkten Sensitivität früherer intrakoronarer Ultraschall-Untersuchungsprotokolle. Einige frühere Untersuchungen schlossen nur wenige Koronarabschnitte in die Auswertung der intrakoronaren Ultraschalluntersuchung ein und konnten deshalb Verkalkungen der verbleibenden Koronarsegmente nicht erfassen^{83, 84}.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen einen engen Zusammenhang zwischen der Ausprägung koronararterieller Verkalkungen im EBT und dem Ausmaß der Intimaproliferation im ICUS. Obwohl ein segmentweiser Vergleich der beiden Verfahren ein hohes Maß an Übereinstimmung bezüglich des Vorkommens koronarer Läsionen ergibt, fanden sich bei immerhin 16% der Patienten diskrepante Befunde. Diese Diskrepanzen lassen sich entweder durch eine Über- oder Unterschätzung der koronaren Kalklast durch ICUS oder EBT erklären.

Eine Unterschätzung der koronaren Kalklast durch ICUS kann entstehen, weil nicht alle Koronarabschnitte abgebildet werden, die Verkalkungsfläche unterschätzt wird, oder Mikroverkalkungen übersehen werden⁹⁰.

Eine Unterschätzung der koronaren Kalklast durch EBT kann entstehen, weil Verkalkungen mit einer Fläche von unter 1 mm^2 definitionsgemäß mit dem Agatston-Score nicht berücksichtigt werden. Die Begründung dieses Kriteriums liegt in der Tatsache, daß so kleine Läsionen nicht zuverlässig vom Bildrauschen unterschieden werden können. Röntgendichte Herde von unter 2 mm^2 Größe sind mit der EBT nach früheren Untersuchungen kaum

reproduzierbar⁹¹. Die Verwendung einer Dichteschwelle von 130 HU als Kalkdefinition entspringt ebenso der praktischen Notwendigkeit, Bildrauschen und andere nichtverkalkte Strukturen zu unterscheiden, und könnte zugunsten einer höheren Sensitivität der Methode reduziert werden, allerdings unter Verlust an Spezifität. Ein weiterer Grund für eine begrenzte Sensitivität der EBT für die Erkennung kleinster Verkalkungen besteht im Partialvolumeneffekt⁹², der allen Schnittbildmethoden inhärent ist. Trotzdem kann die EBT Mikroverkalkungen erkennen, wenn die durchschnittliche Röntgendichte im Bildvolumenelement den vordefinierten Grenzwert überschreitet. Histopathologische Vergleichsuntersuchungen haben jedenfalls belegt, daß bei einer Verkalkungsfläche von unter 1 mm² Kalkläsionen im EBT unentdeckt bleiben können⁹³. Eine weitere Ursache unterschätzter Kalkvolumen liegt im möglichen Auftreten von Lücken zwischen zwei Schichtbildern, verursacht durch Herz- oder Atembewegung. Dieser Effekt könnte durch die Verwendung überlappender Schichten vermieden werden. Neuere Entwicklungen in der Aufnahmetechnik und Analysemethoden könnten sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität der Methode noch weiter verbessern, dabei bleibt es aber unsicher, inwiefern die Erkennung kleinerer Verkalkungen den klinischen Nutzen beeinflussen würden.

Eine Überschätzung der koronaren Kalklast durch EBT kann entstehen, weil das Bildrauschen auch Kalkdichte vortäuschen kann.

Insgesamt dürfte die Diskrepanz zwischen ICUS und EBT bezüglich der koronaren Kalklast auf eine Unterschätzung der Kalkmenge im ICUS und das Bildrauschen im EBT zurückgeführt werden.

Die koronare Kalklastmessung mit EBT zeichnet sich dadurch aus, daß es die einzige nichtinvasive Methode zur Quantifizierung koronararterieller Verkalkungen ist⁹⁴. Histopathologische Vergleichsuntersuchungen belegen eine sehr hohe Genauigkeit der EBT-Methode⁹⁵. Nach histologischen Vergleichen

beträgt die Gesamtplaquelast etwa das Fünffache des Kalkvolumens⁹³. Ein direkter abschnittsweiser Vergleich der Kalklastbestimmung mit EBT und ICUS hat gezeigt, daß die EBT Methode trotz der geringeren räumlichen Auflösung sensitiver sein kann⁹⁶. Offenbar treten die Diskrepanzen zwischen beiden Methoden am unteren Ende des Befundspektrums auf und beeinträchtigen weder die Erkennung einer signifikanten koronararteriellen Obstruktion noch die Unterscheidung normaler Herzkranzgefäße von der akzelerierten Transplantatvaskulopathie. Die im Vergleich zum Gesamtkalkscore weniger ausgeprägte Korrelation des segmentalen LAD-Kalkscores mit der Intimaproliferation unterstützt das Konzept einer geringen prognostischen Ortsspezifität der Kalklast⁹⁶. Dies bedeutet u.a., daß der Ort einer Verkalkung nicht mit dem Ort einer Koronarstenose übereinstimmen muß, obwohl die Ausprägung der Kalklast des ganzen Koronarsystems eng mit dem Risiko einer Stenose irgendwo in diesem Koronarsystem zusammenhängt⁹⁷. Trotz der einmaligen Qualitäten der EBT zur Messung der koronaren Gesamtkalklast bleibt die intrakoronare Ultraschalluntersuchung das Referenzverfahren zur Beurteilung einer Transplantatvaskulopathie, da nur mit ICUS die Intimaproliferation unabhängig vom Verkalkungsgrad bestimmt werden kann. Für die klinische Praxis ist der Zusammenhang zwischen dem EBT-Gesamtkalkscore und dem ICUS-Befund hingegen ausreichend eng, um den Gesamtkalkscore als Schätzwert für die Schwere koronararterieller Umbauten nach Herztransplantation verwenden zu können. Für die klinische Anwendung der Methode ist es auch wichtig, daß eine einzige EBT-Untersuchung ausreicht, eine hochsensible Diagnose zu stellen. Obwohl eine früh postoperative EBT-Untersuchung zur Entdeckung von bereits im Spenderherzen vorhandenen Kalkplaques wünschenswert ist, reicht auch eine spätere Untersuchung für diagnostische Zwecke aus - im Gegensatz etwa zu

echokardiographischen Ansätzen, bei denen erst Verlaufsuntersuchungen eine begrenzte prognostische Einschätzung erlauben können⁹⁸.

Die Verwendung der EBT bei herztransplantierten Patienten bietet erhebliche wirtschaftliche Vorteile, wenn sie als Früherkennungsmethode für behandelbare Koronarerkrankungen verwendet wird. Bei über 3000 Herztransplantationen pro Jahr weltweit und routinemäßigen jährlichen Herzkatheteruntersuchungen in vielen Zentren ergibt sich ein erhebliches Einsparpotential. In den USA wurden die jährlichen Behandlungskosten eines Herztransplantierten auf durchschnittlich \$21000 geschätzt², wobei die durchschnittliche Herzkatheteruntersuchung allein schon ohne ICUS \$11000 kostete³. In Deutschland zahlen die Krankenkassen durchschnittlich DM 1600 für die diagnostische Linksherzkatheteruntersuchung ohne intrakoronaren Ultraschall⁵.

Eine mögliche Anwendung der EBT besteht in der Auswahl von Hochrisikopatienten, die dann der invasiven Diagnostik zugeführt werden. Dieses Vorgehen erscheint umso attraktiver, als der Nutzen einer routinemäßigen, unselektierten jährlichen Herzkatheteruntersuchung aller herztransplantierten Patienten nicht erwiesen ist³.

In diesem Zusammenhang hat sich die elektronenstrahltomographische Koronarkalkquantifizierung sowohl bei der konventionellen KHK⁵² als auch nach Herztransplantation⁵⁴ als ein prognostisch bedeutsames Verfahren in Hinblick auf zukünftige koronare Insulte bewährt, während weder die Belastungs-EKG-Untersuchung noch die Belastungs-Radionukliduntersuchung eine Risikostratifizierung erlauben⁵⁴. Eine pathophysiologische Hypothese beinhaltet, daß die Plaquerkalkung durch eine Einblutung in den Lipidkern zustande komme, die ihrerseits für Koronarthrombosen und Plaquerupturen prädisponiert⁹⁹. Die elektronenstrahltomographische Kalkmessung erlaubt damit die Darstellung eines Gefäßwandprozesses, der für das Risiko eines koronaren Insults wichtiger ist als das Ausmaß der Koronarstenose. Selbst die

intrakoronare Ultraschalluntersuchung kann im Gegensatz zur EBT keine genaue Quantifizierung der Kalklast erbringen, da die Bildsignalintensität nicht standardisiert ist und Kalkläsionen Schatten auslösen, so daß die Plaquerfläche gegenüber histologischen Untersuchungen um etwa 40% unterschätzt wird¹⁰⁰. Einmal erkannte hochgradige koronararterielle Stenosen des transplantierten Herzens sind zwar nur mit mäßigem Erfolg durch Ballonangioplastie, Koronarstentimplantation, aortokoronare Bypassoperation oder Retransplantation behandelbar^{41, 101}, das Fortschreiten der Intimaproliferation kann jedoch durch HMG-CoA-Reduktasehemmer aufgehalten werden¹⁰². Erst kürzlich konnte gezeigt werden, daß der Erfolg einer lipidsenkenden Behandlung eng mit dem Verlauf der koronaren Kalklast im EBT zusammenhängt¹⁰³, und die nun gefundenen Daten lassen einen ähnlichen Zusammenhang für herztransplantierte Patienten erwarten. Auch bei der konventionellen koronaren Herzerkrankung wäre eine effektive Risikostratifizierung in Behandlungsstrategien umsetzbar. So ist zwar eine Primärprophylaxe der koronaren Herzerkrankung mit Statinen wirksam, jedoch verbietet sich die breite Anwendung aufgrund der hohen Kosten und des damit ungünstigen Kosten-Nutzen-Verhältnisses^{104, 105, 106}.

3.5.1. Schlußfolgerung

Die elektronenstrahltomographische Koronarkalkbestimmung herztransplanterter Patienten ist eine hochsensible Methode zur Entdeckung flußrelevanter Koronarstenosen und kann die Schwere der Intimaproliferation im Rahmen einer Transplantatvaskulopathie voraussagen. Als kostengünstige, nichtinvasive Methode eignet sie sich zur Feststellung bereits präoperativ im Spenderherzen vorhandener koronarer Erkrankungen, zur Auswahl von

Hochrisikopatienten für die invasive Katheterdiagnostik, und wahrscheinlich sogar zur Überwachung des Therapieerfolgs in klinischen Studien.

3.6. Thorakale Fettverteilungsmuster

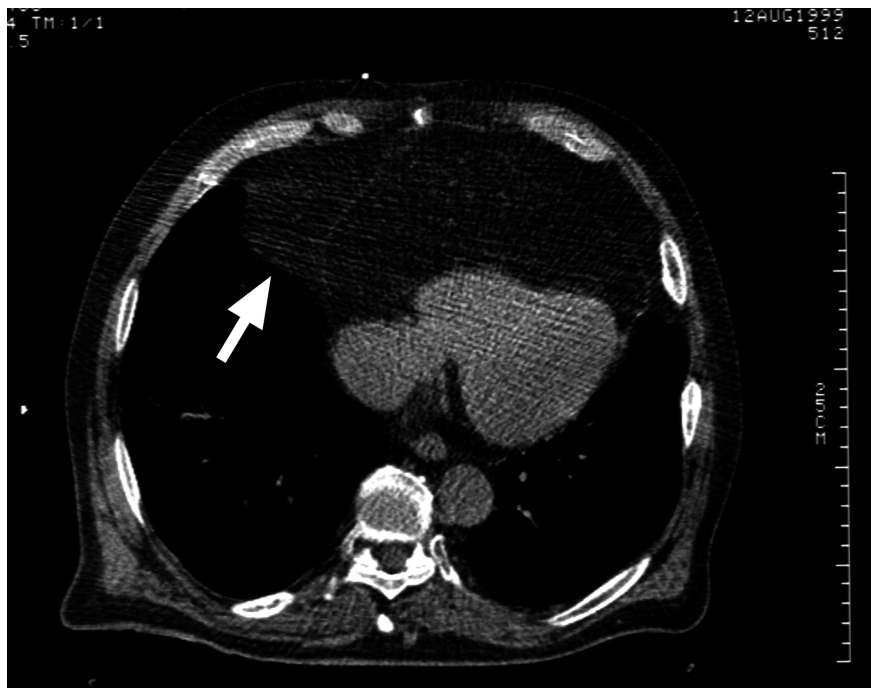
Das Auftreten koronararterieller Umbauten nach Herztransplantation ist ätiologisch mit einem veränderten Fettstoffwechsel in Verbindung gebracht worden, und eine lipidsenkende Behandlung kann das Voranschreiten der koronaren Herzerkrankung auch bei herztransplantierten Patienten aufhalten. Herztransplantierte Patienten mit Koronarkalk haben auch nach früheren Daten deutlich häufiger eine Hyperlipidämie als Patienten ohne koronararterielle Verkalkung¹⁰⁷. Andererseits eignet sich die Computertomographie des Körperstammes in besonderer Weise für eine Analyse der Körperfettverteilung als Ausdruck von metabolischen Störungen¹⁰⁸. Das Fettverteilungsmuster im abdominalen CT korreliert außerdem mit der angiographischen Schwere einer konventionellen koronaren Herzerkrankung, insbesondere in Form erhöhter viszeraler Fettanteile gegenüber dem subkutanen Fettgewebe¹⁰⁹. Ein wesentlicher Parameter computertomographischer Untersuchungen der Fettverteilungsmuster ist das Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Fettgewebe. Insbesondere die viszerale Fettgewebismenge lässt sich anhand einfacherer anthropomorphischer Verfahren wie etwa der Hautfaltenmessung nicht mit vergleichbarer Genauigkeit quantifizieren¹⁰⁸. Gerade die viszerale Fettlast ist es jedoch, die das kardiovaskuläre Risiko zumindest bei Nichttransplantierten voraussagt¹¹⁰. Obwohl die computertomographische Bestimmung von Fettgewebsverteilungsmustern zumeist abdominal unternommen wird, sollten die Fettverteilungsmuster der herztransplantierten Patienten aus den bereits vorhandenen elektronenstrahltomographischen

Aufnahmen des unteren Brustraumes bestimmt werden. Frühere Arbeiten haben belegt, daß die viszerale Fettgewebslast des Abdomens eng mit extraabdominellen Fettgewebsdepots korreliert¹¹¹.

Um eine vollständige Beurteilung des Fettverteilungsmusters zu gewährleisten, wurden die Aufnahmen zur Koronarkalkquantifizierung zusätzlich so berechnet, daß der vollständige Körperumfang auf den Abbildungen erkennbar war, typischerweise mit einem Bilddurchmesser von 35 oder 40 cm. An zwei anatomisch definierten Schichtpositionen, nämlich auf dem Niveau der Carina und unmittelbar oberhalb der Zwerchfellkuppe, wurde dann die Fläche des fettgewebsdichten Körperquerschnitts automatisiert gemessen¹¹². Anschließend wurden die axialen Tomogramme manuell in einen intrathorakalen viszeralen Anteil und einen subkutanen Anteil segmentiert und dann die fettgewebsdichten Flächen dieser Segmente gesondert bestimmt. Dazu dienten Dichtegrenzwerte von -30 HU als oberer Grenzwert und -190 HU als unterer Grenzwert zur Definition des Fettgewebes. Zusätzlich wurde mit Hilfe einer Bildverarbeitungsworkstation (MagicView 1000, Siemens, Erlangen) die Körperquerschnittsfläche in den ausgewählten Tomogrammen gemessen. Da die Schichtdicke in allen Fällen mit 3 mm konstant war, kann aus den Flächenmessungen zwanglos das lokale Fettgewebsvolumen abgeleitet und verglichen werden.

Für 60 Patienten konnte eine vollständige Quantifizierung der Fettgewebsverteilung retrospektiv gewonnen werden (Abb. 56).

Abb. 56 Elektronenstrahltomogramm eines 62 jährigen Herztransplantierten 79 Monate nach der Operation. TCS=9, Transplantatvaskulopathie (TVP) Stanford II, angiographisch keine relevante Koronarstenose. Unmittelbar supradiaphragmal maß die fettgewebsdichte intrathorakale Fläche (→) 174 cm², der viszero-subkutane Quotient 0,85 und das Verhältnis des Fettgewebes zum Körperquerschnitt 0,4.



Die Ergebnisse der explorativen Datenanalyse sind in den Tabellen 4-6 wiedergegeben.

Ein Vergleich der Fettgewebsverteilung bei Patienten mit und ohne signifikante Koronarstenose zeigt keinen bedeutsamen Zusammenhang (Tabelle 4). Die Häufigkeitsverteilung des Anteils intrathorakalen Fettgewebes am Gesamtkörperquerschnitt zeigt zwar einen höheren Fettgewebsanteil bei Patienten mit Koronarstenose, dieser Umstand ist jedoch weder statistisch signifikant noch diagnostisch verwertbar (Abb. 57 und 58).

Tabelle 4: Thorakale Fettgewebsverteilung und Zusammenhang mit koronararteriellen Stenosen nach Herztransplantation

Position

Fläche (cm ²)	n	gesamt	Fett- gewebe	Intrathora- kales Fett	Subku- tanes Fett	V/S	F/T
Carina	60	771±145	202±90	28±16	174±83	0,18±0,1	0,25±0,1
- Stenose							
<50%	54	769±148	200±91	28±17	172±84	0,18±0,1	0,25±0,1
- Stenose							
>50%	6	786±133	215±80	27±9	188±73	0,16±0,1	0,27±0,1
<i>p</i>		0,8	0,7	0,9	0,7	0,5	0,6
Zwerchfell	60	761±160	190±87	42±27	148±76	0,34±0,2	0,25±0,1
- Stenose							
<50%	54	758±163	188±88	42±27	146±78	0,25±0,1	0,24±0,1
- Stenose							
>50%	6	788±140	200±79	42±27	158±61	0,27±0,1	0,25±0,1
<i>p</i>		0,7	0,8	0,99	0,7	0,6	0,7

V/S - Verhältnis des viszeralen (intrathorakalen) zum subkutanen Fettgewebe

F/T - Verhältnis thorakalen Fettgewebes zum gesamten Körperquerschnitt

Abb. 57 Häufigkeitsverteilung des Anteils intrathorakalen Fettgewebes am Gesamtkörperquerschnitt auf Carinaniveau bei herztransplantierten Patienten ohne flußrelevante Koronarstenose in der Koronarangiographie. Die erwartete Normalverteilung ist überlagernd eingezeichnet.

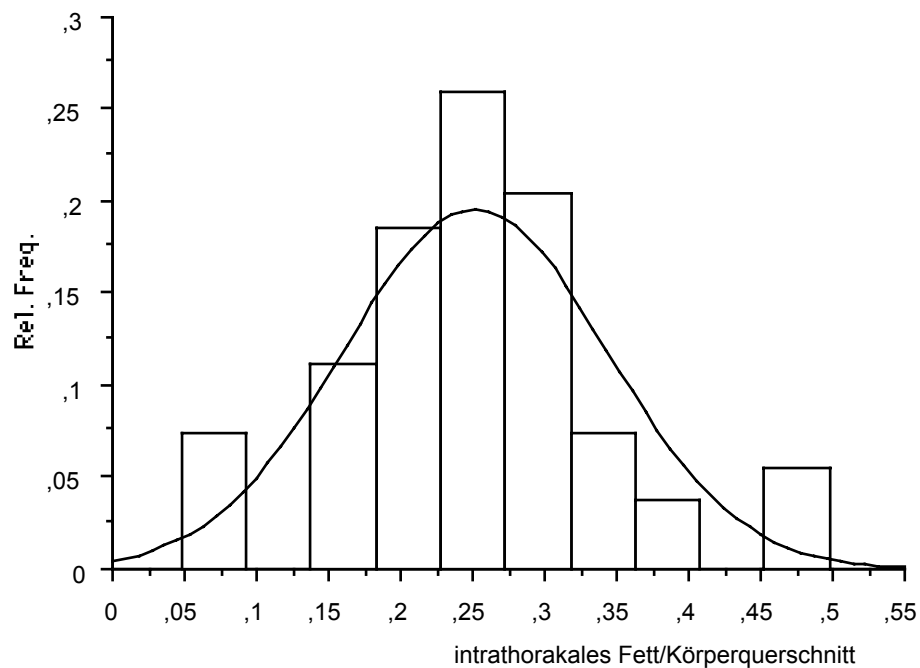
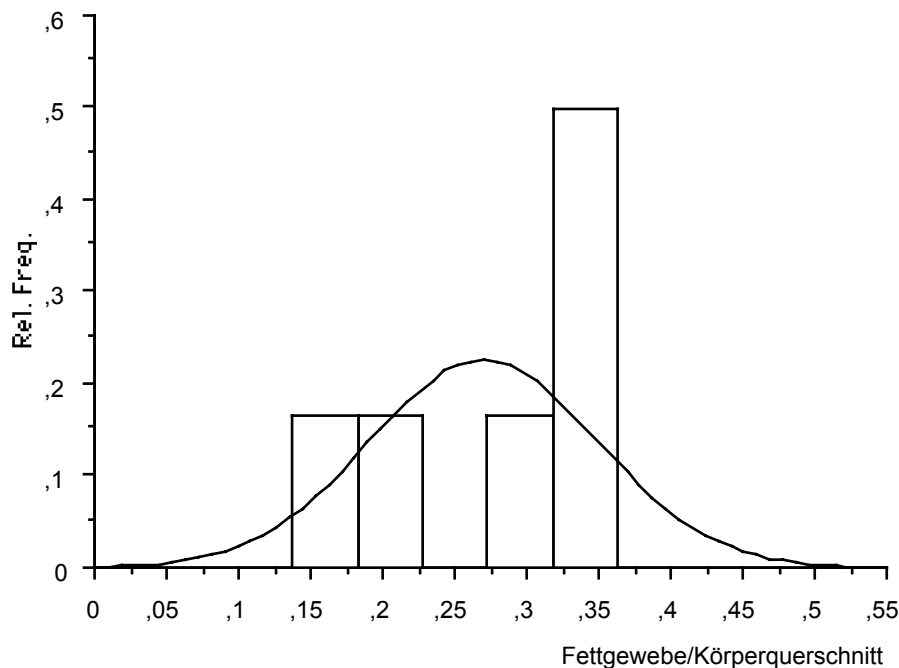


Abb. 58 Häufigkeitsverteilung des Anteils intrathorakalen Fettgewebes am Gesamtkörperquerschnitt auf Carinaniveau bei herztransplantierten Patienten mit flußrelevanter Koronarstenose in der Koronarangiographie. Die erwartete Normalverteilung ist überlagernd eingezeichnet.



Ein Vergleich der thorakalen Fettgewebsverteilungsmuster mit dem Ausmaß der Intimaproliferation, bestimmt durch die intrakoronare Ultraschalluntersuchung, zeigt in der explorativen Analyse keine statistisch signifikanten Zusammenhänge (Tab. 5). Auffallend ist in dieser Analyse jedoch, daß tendenziell ein geringeres intrathorakales Fettgewesvolumen bei Patienten ohne jede Intimaproliferation im Vergleich zu Patienten mit irgendeiner Ausprägung der Transplantatvaskulopathie vorliegt (ANOVA, $p=0,06$, Abb. 59). Das Ausmaß dieses Effektes ist jedoch so gering, daß der Befund nicht für diagnostische Zwecke verwertbar ist. Bei Betrachtung größerer Fallzahlen könnte dieser Parameter jedoch das Niveau statistischer

Signifikanz ohne weiteres noch erreichen, so daß eine pathophysiologische Erklärung dieses Ergebnisses noch nützlich werden könnte.

Tabelle 5: Thorakale Fettgewebsverteilung und Zusammenhang mit dem Ausmaß der Intimaproliferation nach Herztransplantation im ICUS

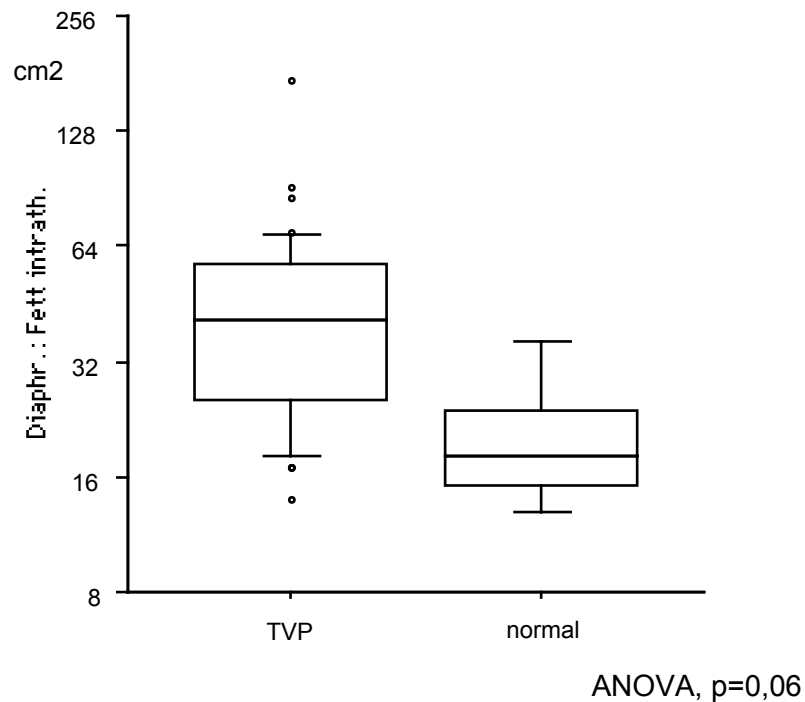
Position

Fläche (cm ²)	n	gesamt	Fett- gewebe	Intrathora- kales Fett	Subku- tanes Fett	V/S	F/T
Carina	60	771±145	202±90	28±16	174±83	0,18±0,1	0,25±0,1
keine TVP	5	710±154	181±123	15±8	166±122	0,13±0,1	0,24±0,1
Stanford I	4	786±101	225±51	28±15	197±60	0,17±0,1	0,29±0,1
Stanford II	8	715±143	183±81	34±31	149±55	0,21±0,1	0,25±0,1
Stanford III	5	865±113	246±120	31±14	215±111	0,16±0,1	0,28±0,1
Stanford IV	28	779±159	205±96	28±13	177±90	0,19±0,1	0,26±0,1
<i>p</i>		0,4	0,8	0,4	0,7	0,6	0,9
Zwerchfell	60	761±160	190±87	42±27	148±76	0,34±0,2	0,25±0,1
keine TVP	5	676±168	162±125	21±9	141±125	0,32±0,3	0,22±0,1
Stanford I	4	747±137	199±54	40±23	159±65	0,31±0,3	0,27±0,1
Stanford II	8	707±144	175±96	55±52	120±51	0,43±0,3	0,24±0,1
Stanford III	5	845±115	216±79	44±16	173±73	0,28±0,1	0,25±0,1
Stanford IV	28	785±163	195±91	43±21	152±81	0,34±0,2	0,24±0,1
<i>p</i>		0,4	0,9	0,3	0,8	0,8	0,9

V/S - Verhältnis viszeralen (intrathorakalen) zu subkutanem Fettgewebes

F/T - Verhältnis thorakalen Fettgewebes zum gesamten Körperquerschnitt

Abb. 59 Vergleich der intrathorakalen Fettgewebismenge unmittelbar supradiaphragmal bei Patienten mit Transplantatvaskulopathie im ICUS und normalen Koronarien



Der Vergleich der thorakalen Fettgewebsverteilung zeigt, daß kein Zusammenhang zum EBT-Score oder der seit der Transplantation vergangenen Zeit besteht. Andererseits nimmt das Volumen des Fettgewebes mit zunehmendem Lebensalter des Patienten deutlich zu, sowohl insgesamt als auch intrathorakal, subkutan, als auch der Anteil des Fettgewebes am Körperquerschnitt. Die Verteilung des Fettgewebes zwischen intrathorakalem und subkutanen Kompartiment bleibt jedoch unverändert (Tab. 6, Abb. 60).

Tabelle 6: Thorakale Fettgewebsverteilung und Zusammenhang mit dem Gesamtkalkscore n. Agatston sowie klinischen Variablen (n=60)

Position

Fläche (cm ²)	gesamt	Fett- gewebe	Intrathora- kales Fett	Subku- tanes Fett	V/S	F/T
Carina	771±145	202±90	28±16	174±83	0,18±0,1	0,25±0,1
TCS - r	0,16	0,06	0,08	0,05	0,02	0,02
<i>p</i>	0,23	0,7	0,6	0,7	0,9	0,9
Zeit seit Tx -	0,1	0,2	0,02	0,2	0,09	0,16
r						
<i>p</i>	0,4	0,2	0,9	0,12	0,5	0,2
Alter - r	0,49	0,44	0,47	0,39	0,07	0,4
<i>p</i>	<0,0001	0,0004	0,0001	0,002	0,6	0,0015
Zwerchfell	761±160	190±87	42±27	148±76	0,34±0,2	0,25±0,1
TCS - r	0,17	0,09	0,14	0,05	0,01	0,003
<i>p</i>	0,2	0,5	0,3	0,7	0,9	0,98
Zeit seit Tx -	0,08	0,16	0,13	0,24	0,19	0,19
r						
<i>p</i>	0,5	0,2	0,3	0,07	0,15	0,14
Alter - r	0,55	0,45	0,43	0,37	0,13	0,42
<i>p</i>	<0,0001	0,0003	0,0006	0,004	0,3	0,0007

V/S - Verhältnis viszeralen (intrathorakalen) zu subkutanem Fettgewebes

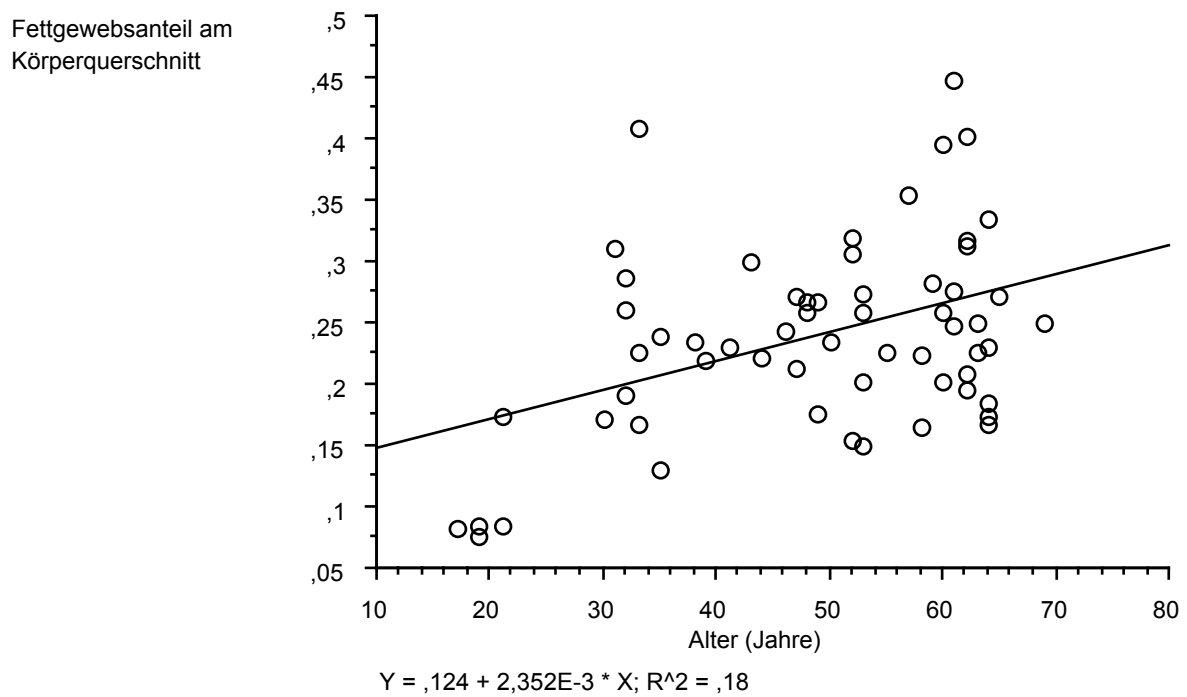
F/T - Verhältnis thorakalen Fettgewebes zum gesamten Körperquerschnitt

TCS - Gesamtkalkscore n. Agatston

Tx - Transplantationsdatum

r - Regressionskoeffizient der einfachen Regressionsanalyse

Abb. 60 Zusammenhang zwischen Patientenalter und dem Anteil des thorakalen Fettgewebes am Körperquerschnitt



3.6.1. Bedeutung für die Diagnose einer koronaren Herzerkrankung nach Herztransplantation

Die mitunter bei herztransplantierten Patienten zu beobachtende Proliferation viszeralen Fettgewebes¹¹³ hängt mit der Intimaproliferation der Koronargefäße für praktische Begriffe nicht zusammen. Die Fettgewebsverteilung ist somit in Hinblick auf die Transplantatvaskulopathie ein bedeutungsloser Befund. Dieser Zusammenhang ist insofern überraschend, als ein Zusammenhang zwischen Hyperlipidämie und Transplantatvaskulopathie vermutet wird¹¹⁴. Es wird zukünftigen Untersuchungen vorbehalten bleiben, die beschriebenen Fettverteilungsmuster mit denen der Normalbevölkerung zu vergleichen.

3.6.2. Pathophysiologische Implikationen

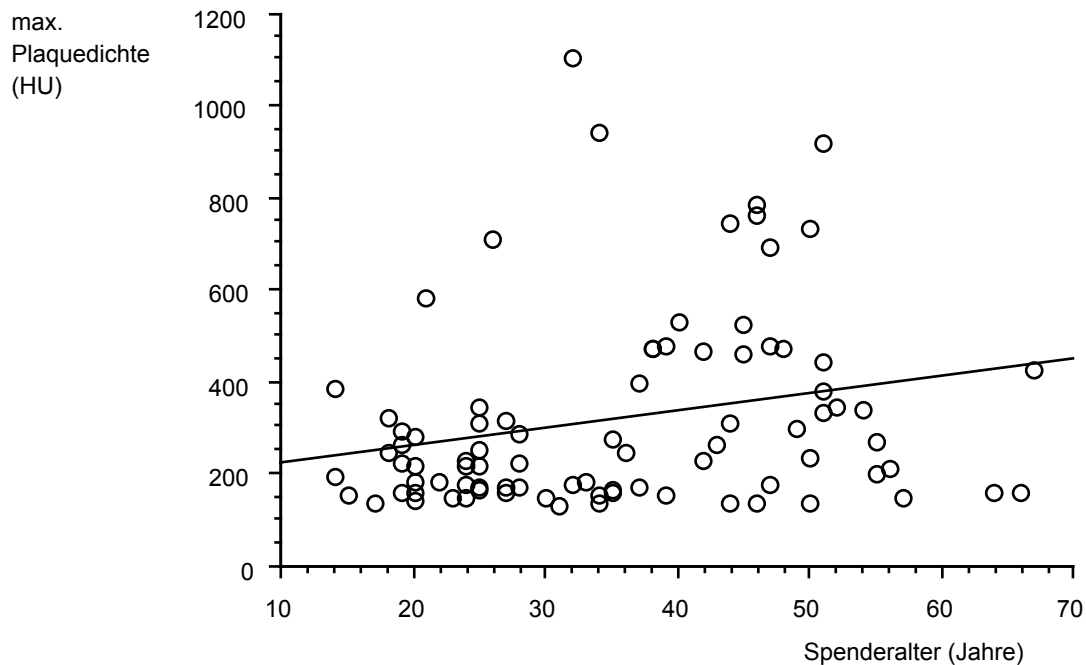
Bei über der Hälfte herztransplantierten Patienten tritt eine Hypercholesterinämie auf¹⁰². Eine Ursache wird in den Wirkungen der immunsuppressiven Medikation gesehen. Obwohl die Transplantatvaskulopathie mit erhöhten Plasmalipidspiegeln in Verbindung gebracht worden ist, und eine lipidsenkende Medikation das Auftreten der Transplantatvaskulopathie aufhält, bleibt die kausale Wirkung der Hyperlipidämie für die Transplantatvaskulopathie bislang hypothetisch. Gegen diese Kausalität spricht der Befund, daß unter der lipidsenkenden Behandlung kein Zusammenhang mehr zwischen Plasmalipidspiegel und der Progredienz der Transplantatvaskulopathie im ersten postoperativen Jahr erkennbar war. Vielmehr scheint der verwendete HMG-CoA-Reduktasehemmer eine immunsupprimierende Wirkung zu besitzen, die unabhängig von der lipidsenkenden Wirkung besteht. Für diese Vermutung spricht der jetzt erhobene Befund, daß die thorakalen Fettverteilungsmuster nicht mit dem Auftreten einer Transplantatvaskulopathie korrelieren. Auch die Wirkung der verwendeten immunsuppressiven Therapie unter Verwendung von Steroiden und Cyclosporin⁸⁵ hat offenbar keinen Einfluß auf das Fettverteilungsmuster gezeigt. Vor allem der Umstand, daß der Zeitraum der immunsupprimierenden Behandlung, nämlich der Zeitraum seit der Transplantation, nicht mit dem Fettverteilungsmuster korreliert, legt diesen Schluß nahe. Da eine Steroideinnahme die intrathorakale Fettgewebsinlagerung fördert¹¹⁵, ist der fehlende Zusammenhang zwischen der Dauer der immunsuppressiven Behandlung und dem thorakalen Fettgewebismuster besonders überraschend. Für das Cushing-Syndrom wurde bereits früher mit der computertomographischen Fettverteilungsmessung im Abdomen eine fünffache Zunahme der viszeralen Fettgewebsmenge dokumentiert¹¹⁶. Nach

Nierentransplantation wurde unter Steroidmedikation mit der CT-Messung ein vermehrtes mediastinales Fettvolumen gefunden¹¹⁷. Eine Erklärung für die nun fehlende Zunahme des Viszeralfetts unter Steroidmedikation liegt in der verwendeten geringen Dosierung der langfristigen Steroidmedikation⁸⁵. Außerdem muß die bei chronischer Herzinsuffizienz häufig zu beobachtende kardiale Kachexie als ein nicht kontrollierter Einflußfaktor bewertet werden, der bei einem Teil der Patienten zu einer pathologischen Abnahme der Fettgewebekompartimente führt¹¹⁸. Die Umkehr der damit verbundenen endokrinen Veränderungen nach der Transplantation ist noch unvollständig erforscht. Obwohl die fehlenden Zusammenhänge zwischen thorakalem Fettverteilungsmuster und koronaren Gefäßumbauten bedingen, daß diese Parameter diagnostisch im Einzelfall wertlos bleiben, kann diese Konstellation für pathophysiologische Erwägungen nützlich sein. Die Pathophysiologie der koronaren Herzerkrankung nach Herztransplantation ist bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Höchstwahrscheinlich handelt es sich um einen immunologisch vermittelten Prozeß¹¹⁹. Neben einer gegen das koronararterielle Endothel gerichteten chronischen Abstoßungsreaktion kommen Fettstoffwechselstörungen, Hypertonie, virale Infektionen und genetische Prädisposition als Ursachen in Betracht¹²⁰. Die nun gefundene fehlende Korrelation zwischen Fettgewebsverteilung und Intimaproliferation läßt vermuten, daß die nach Transplantation häufige Fettstoffwechselstörung eher nicht primär als Ursache der Transplantatvaskulopathie anzusehen ist. Diese Einschätzung ist mit den Ergebnissen der lipidsenkenden Medikamentenstudie sehr gut vereinbar. In einer multizentrischen Analyse von fast 6000 Koronarangiographien herztransplanterter Patienten war ebenfalls kein Zusammenhang zwischen einer Hyperlipidämie und angiographischen Zeichen einer koronaren Erkrankung erkennbar¹²¹.

3.7. Zukünftige Anwendungen

Zukünftige Untersuchungen werden den Verlauf koronararterieller Verkalkungen nach Herztransplantation beinhalten. Insbesondere würde eine Ausgangsuntersuchung unmittelbar nach der Herztransplantation zusätzlichen Aufschluß geben, ob schon zu diesem Zeitpunkt koronararterielle Verkalkungen vorhanden sind, die dann als eine im Spenderorgan vorbestehende konventionelle koronare Herzerkrankung klassifiziert werden könnten. In den jetzt vorliegenden Daten mit nur einer einzigen, späteren Untersuchung ergab die logistische Regressionsanalyse, daß koronararterielle Verkalkungen ein sowohl vom Zeitpunkt der Untersuchung als auch vom Organspenderalter unabhängiger Schätzwert für die Ausprägung koronararterieller Gefäßumbauten sind. Der gefundene Zusammenhang zwischen koronarer Kalklast und Ausprägung der koronaren Herzerkrankung ist damit eindeutig nicht nur sekundär als Ergebnis der mit zunehmendem Spenderalter und späterem Untersuchungszeitpunkt voranschreitenden Koronarumbauten entstanden. In dieser Analyse erwies sich die koronare Kalklast stattdessen als ein viel stärkerer Indikator der koronaren Umbauten als das Spenderalter oder die Länge der seit der Operation vergangenen Zeit. Ein weiterer Ansatz zur Unterscheidung länger bestehender Koronarplaques von neu entstandenen Allograft-Vaskulopathieläsionen könnte in einer detaillierten Analyse der Plaquedichte liegen⁷⁵. In der Tat findet sich bei Einschluß aller Patienten mit koronaren Verkalkungen ($TCS > 0$) eine signifikante Korrelation zwischen der maximalen Plaquedichte und dem Spenderalter (Abb. 61, $r=0,24$, $p=0,03$). Der geringe Korrelationskoeffizient zeigt jedoch an, daß die Variabilität der Plaquedichte in erster Linie durch andere Einflußgrößen bedingt sein dürfte, so daß zur Aufklärung dieser Frage weitere Untersuchungen notwendig sein werden.

Abb. 61 Zusammenhang zwischen Alter des Organspenders und der maximalen Koronarkalkdichte nach Herztransplantation



Spätere Verlaufsuntersuchungen könnten dann die Wirkung medikamentöser Interventionen untersuchen. Da für diese Verlaufsuntersuchungen die Größe erkennbarer Befundänderungen sehr eng mit der Reproduzierbarkeit der Scoringmethode zusammenhängt, könnte hierfür die Anwendung neuerer Scoringmethoden gegenüber dem Agatstonverfahren Vorteile bieten.

Noch weiter zurückgreifende Verlaufsuntersuchungen bereits der Kandidaten für eine Herztransplantation könnten helfen aufzuklären, in wieweit die Empfängerfaktoren die Progredienz koronarer Ereignisse im transplantierten Organ beeinflussen. Ein zusätzlicher Nutzen solcher Untersuchungen bestünde in der inzwischen erwiesenen guten Differenzierung einer ischämischen von einer nichtischämischen Kardiomyopathie¹²², die zur therapeutischen Stratifizierung erhebliche Bedeutung hat.

4. Weitere Anwendungsmöglichkeiten der Elektronenstrahltomographie in der Koronardiagnostik

4.1. Darstellung koronararterieller Stenosen

Eine direkte Darstellung koronararterieller Stenosen stellt nichtinvasive Verfahren vor besondere Herausforderungen. Vor allem die Eigenbewegung des Herzens und Atemartefakte beeinträchtigen die Abbildungsqualität, so daß kurze Meßzeiten bei kompensierter Atembeweglichkeit notwendige Voraussetzungen für eine diagnostische Untersuchung sind. Mit Hilfe der Elektronenstrahltomographie können bei intravenöser Kontrastmittelgabe in vielen Fällen ausreichende Darstellungen der großen koronaren Stammgefäße erreicht werden¹²³. Neben der EKG-Triggerung, 100 ms Aufnahmezeiten und einem für die Bildgewinnung ausreichenden Atemanhalteintervall von etwa 40 s ist ein der Kreislaufzeit angepasster Ablauf der Kontrastmittelinjektion für eine befriedigende Bildqualität notwendig¹²⁴.

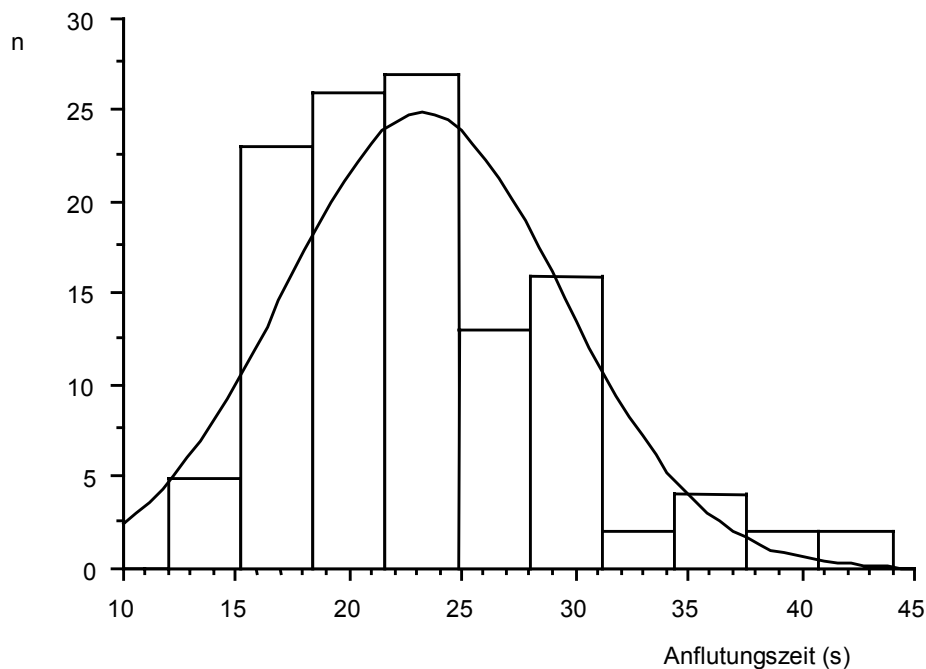
4.1.1. Optimierung der kontrastmittelgestützten EBT-Koronarographie

4.1.1.1. Variabilität der koronararteriellen Kontrastmittelanflutung

Bei der elektronenstrahltomographischen Gefäßdarstellung wird wie auch bei anderen Anwendungen der computertomographischen Gefäßdarstellung das Gefäßlumen durch Kontrastmittelanfärbung dargestellt. Deshalb ist es

notwendig, daß zeitgerecht mit dem Untersuchungsbeginn eine ausreichende Kontrastmittelmenge im arteriellen Gefäßbett anflutet. Der Zeitpunkt dieser Kontrastmittelanflutung ist jedoch variabel. Zur Bestimmung der zeitlichen Variabilität wurde die Anflutungszeit einer kleinvolumigen Testinjektion des nichtionischen Röntgenkontrastmittels Iopromid mit einer Jodkonzentration von 370 g/l (Ultravist 370, Schering, Berlin) bei 138 Patienten (Alter: 19-88 Jahre, Median: 63 Jahre) analysiert¹²⁵. Nach peripher-venöser Injektion wurde der zeitliche Verlauf der Dichte im Aortenlumen über 70 Herzschläge durch EKG-getriggerte EBT-Aufnahmen bestimmt. Wegen der relativ hohen Blutflußgeschwindigkeit von über 1 m/s kann die Anflutungszeit in der Aortenwurzel näherungsweise mit der Anflutungszeit in den Koronararterien gleichgesetzt werden. Dadurch wird die Messung der Anflutungszeit wesentlich erleichtert, weil in der großlumigen Aorta größere Meßvolumina zur Verfügung stehen als in den kleinumigen Koronarien, so daß ein geringeres Bildrauschen die Meßgenauigkeit beeinträchtigt. Die Anflutungszeit wurde als Zeit zwischen Beginn der intravenösen Kontrastmittelgabe und dem Zeitpunkt der maximalen Kontrastmittelmenge im Aortenlumen definiert. Die mittlere Anflutungszeit lag bei 22 s, die Variabilität der Anflutung wird durch eine 25. Perzentile von 19 s und eine 75. Perzentile von 27 s beschrieben (Abb.62).

Abb. 62 Zeitliche Variabilität der Kontrastmittelanflutungszeit in der Aortenwurzel bei 138 EBT-Untersuchungen.



Die Anflutungszeit hing weder mit dem Patientengeschlecht ($p=0,7$) noch –alter ($p=0,2$) zusammen. Bei höheren Herzfrequenzen fand sich eine schnellere Kontrastmittelanflutung ($p=0,03$), doch reichte der Zusammenhang nicht aus, um die Anflutungszeit aus der Herzfrequenz abzuleiten ($r^2=0,04$). Die durchschnittliche Abweichung der Kontrastmittelanflutungszeit vom Mittelwert lag damit bei 5 s, d.h., bei Beginn der Aufnahme zum Zeitpunkt der mittleren Anflutungszeit wird die Untersuchung im Durchschnitt 5 s zu früh oder zu spät begonnen. Bei zu frühem Aufnahmebeginn sind die ersten Bilder noch ohne Kontrastmittelanflutung, das Gefäß ist nicht beurteilbar. Bei zu spätem Aufnahmebeginn ist bereits über 5 s Kontrastmittel im Gefäß geflossen, ohne daß es für die Bildgebung genutzt worden wäre. Damit der optimale Untersuchungszeitpunkt getroffen wird, kann deshalb vor jeder Untersuchung

zunächst nur ein kleiner Kontrastmittelbolus injiziert und durch wiederholte Aufnahmen auf Niveau der Aortenwurzel die Anflutungszeit bestimmt werden. Nach Ablauf dieser Anflutungszeit wird dann bei der eigentlichen Untersuchung unter Verwendung einer größeren Kontrastmittelmenge die eigentliche Aufnahmeserie begonnen.

4.1.1.2. Bestimmung der notwendigen Kontrastierung

Für eine ausreichende Beurteilbarkeit der elektronenstrahltomographischen CT-Angiographie der Koronararterien ist es notwendig, daß die intrakoronare Kontrastmittelfüllung der Koronararterien während der gesamten Untersuchung aufrechterhalten wird. Die elektronenstrahltomographischen Schnittbilder werden bei der Koronararteriendarstellung EKG-getriggert, damit möglichst geringe Bewegungsartefakte die entstehenden Aufnahmen beeinträchtigen. Mit der EKG-Triggerung wird erreicht, daß die 100 ms dauernden Aufnahmen an jeder Schichtposition zum gleichen Zeitpunkt in Bezug zur Herzaktion ausgelöst werden und dann später zu einem zusammenhängenden dreidimensionalen Abbild rekonstruiert werden können. Die EKG-Triggerung bedingt aber auch, daß nur eine Aufnahme pro Herzschlag gewonnen werden kann. Die vollständige Abbildung der Koronararterien erfordert bei 3 mm dicken Schichten und 2 mm Tischvorschub bis zu 60 Schnittbilder. Die Dauer der gesamten Aufnahme ist mit diesem Vorgehen also von der Herzfrequenz abhängig und dauert bei niedrigen Herzfrequenzen länger. Die Untersuchungsdauer ist dadurch limitiert, daß zur Vermeidung von Atemartefakten während der gesamten Untersuchung die Atembewegung des Patienten unterdrückt werden muß, und die Länge der möglichen Atempause interindividuell recht unterschiedlich ist. Atempausen von über 45 s sind jedoch

im Regelfall nicht zu erzielen. Es erwies sich andererseits als außerordentlich schwierig, während einer 45 s andauernden Aufnahme eine konstant hohe intrakoronare Kontrastmittelkonzentration aufrechtzuerhalten. Nachdem bereits der Untersuchungsbeginn anhand einer Testinjektion individuell optimiert wurde, sollte auch die für das eigentliche Koronarangiogramm zu verwendende Kontrastmittelmenge ebenso wie die Injektionsgeschwindigkeit individuell optimiert werden. Für die Optimierung des Kontrastmittelprotokolls nach Injektionsmenge und Injektionsgeschwindigkeit kann auf pharmakokinetische Modelle zurückgegriffen werden. Mit diesen Modellen soll der zeitliche Verlauf der intrakoronaren Kontrastmittelmenge vorausgesagt werden. In einem ersten Schritt war es dazu notwendig, die erforderliche intrakoronare Kontrastmittelmenge zu definieren. Da ein linearer Zusammenhang zwischen intrakoronarer Kontrastmittelmenge und der intravasalen Röntgendichte besteht, wurde die Qualität des intravasalen Dichteverlaufs in einem psychophysischen Experiment bewertet. Mit diesem Experiment sollte geprüft werden, wie hoch die intravasale Kontrastmittelmenge liegen muß, damit eine zuverlässige visuelle Beurteilung auf Gefäßstenosen möglich wird.

Zur visuellen Bewertung der intrakoronaren Kontrastierung wurden drei unabhängigen Betrachtern insgesamt 1256 Schnittbilder aus 36 EBT-Untersuchungen vorgestellt. Um ein möglichst umfassendes Befundspektrum zu erfassen, wurden drei unterschiedliche Untersuchungsprotokolle in die Analyse einbezogen. Das erste Protokoll umfasste eine 16 s dauernde 3 mm Schichtung der Brustorgane mit 3 mm Tischvorschub. Da die Schichten kontinuierlich akquiriert wurden, bestand keine Synchronisation mit der Herzaktion. Die Aufnahmedauer pro Bild lag bei 100 ms. Bei diesem Untersuchungsprotokoll wurden 80-120 ml Iopromid peripher-venös mit einer Geschwindigkeit von 3,5 ml/s injiziert. Die Untersuchung begann nach Ablauf

der mit einer kleinvolumigen Testinjektion bestimmten aortalen Kontrastmittelanflutungszeit.

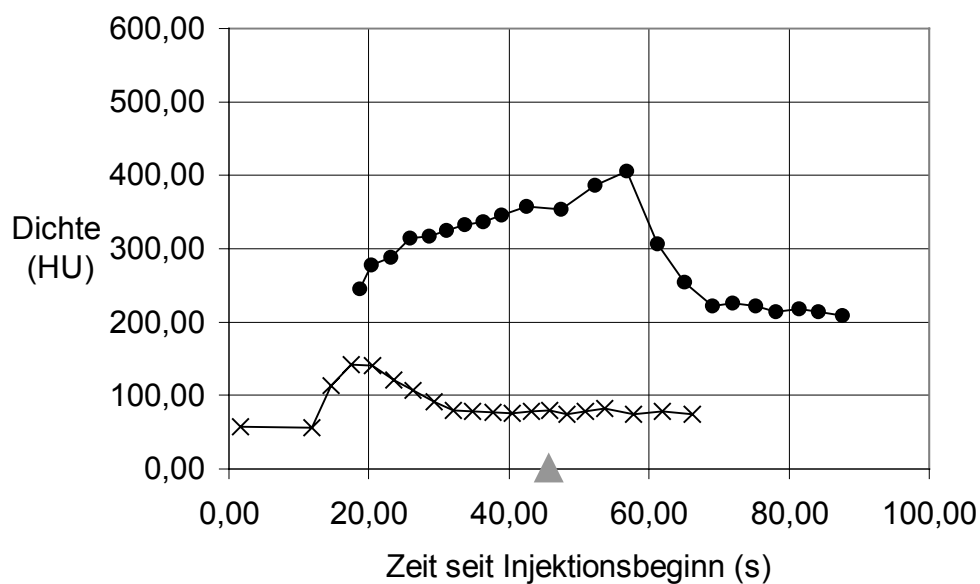
Das zweite Untersuchungsprotokoll umfasste eine EKG-gereggerte Darstellung des Herzens mit 3 mm Schichtdicke und 2 mm Tischvorschub. Bei einer zeitlichen Auflösung von 100 ms war die Untersuchungsdauer von den Herzdimensionen und der Herzfrequenz abhängig. Typischerweise dauerte die Untersuchung etwa 40 s. Für dieses Protokoll wurden 150-170 ml Iopromid mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 3,5 ml/s peripher-venös injiziert. Die Untersuchung begann nach Ablauf der mit einer kleinvolumigen Testinjektion bestimmten aortalen Kontrastmittelanflutungszeit.

Das dritte Untersuchungsprotokoll umfasste ebenfalls eine EKG-getriggerte Abbildung des Herzens. Im Gegensatz zu dem zweiten Protokoll wurde jedoch hier nur für die Dauer einer aortalen Kontrastmittelanflutungszeit Iopromid mit 3,5 ml/s injiziert und danach die Injektion mit einer Geschwindigkeit von 3 ml/s fortgesetzt, bis ein Gesamtkontrastmittelvolumen von 170 ml verbraucht war. Die Untersuchung begann ebenfalls nach Ablauf der mit einer kleinvolumigen Testinjektion bestimmten aortalen Kontrastmittelanflutungszeit.

Bei allen drei Untersuchungsmethoden wurde die Dichte des Aortenlumens in jedem dritten Bild mit einem manuell definierten Meßfeld bestimmt und mit den Ergebnissen der visuellen Analyse verglichen. Damit die Ergebnisse der visuellen und auch der numerischen Analyse nicht vom Gefäßdurchmesser beeinflusst wurden, sollte die Kontrastierung des Aortenlumens die Anflutung in den Koronararterien repräsentieren. Diese Gleichsetzung beruhte auf der hohen arteriellen Blutflußgeschwindigkeit von über einem Meter pro Sekunde, womit kein bedeutsamer Unterschied der Kontrastmittelanflutung zwischen den beiden Gefäßsegmenten zu erwarten ist.

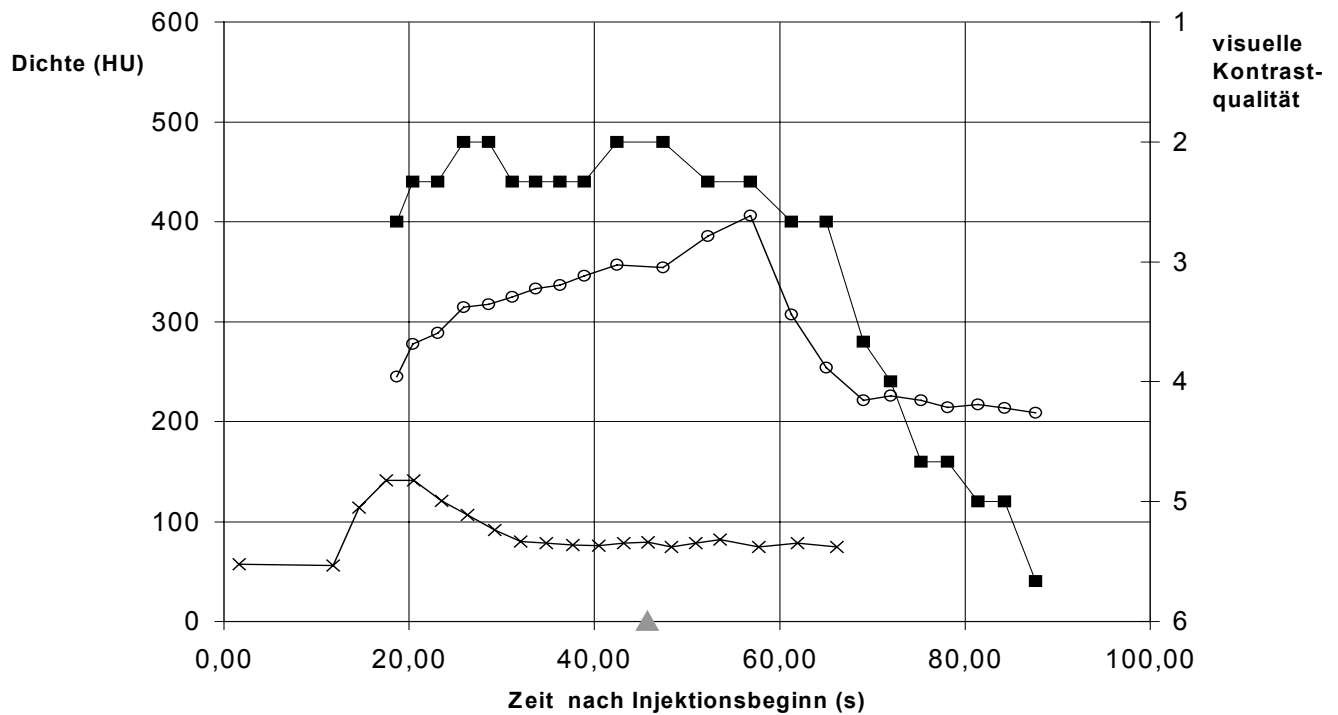
Das typische zeitliche Muster der aortalen Kontrastmittelanflutung ist in Abb. 63 wiedergegeben.

Abb. 63 Zeitlicher Ablauf der aortalen Kontrastmittelanflutung nach peripher-venöser Injektion von 150 ml Iopromid mit einer Geschwindigkeit von 3,5 ml/s (●). Der zeitliche Verlauf der Aortendichte nach Injektion eines kleinvolumigen Testbolus ist ebenfalls reproduziert (x).



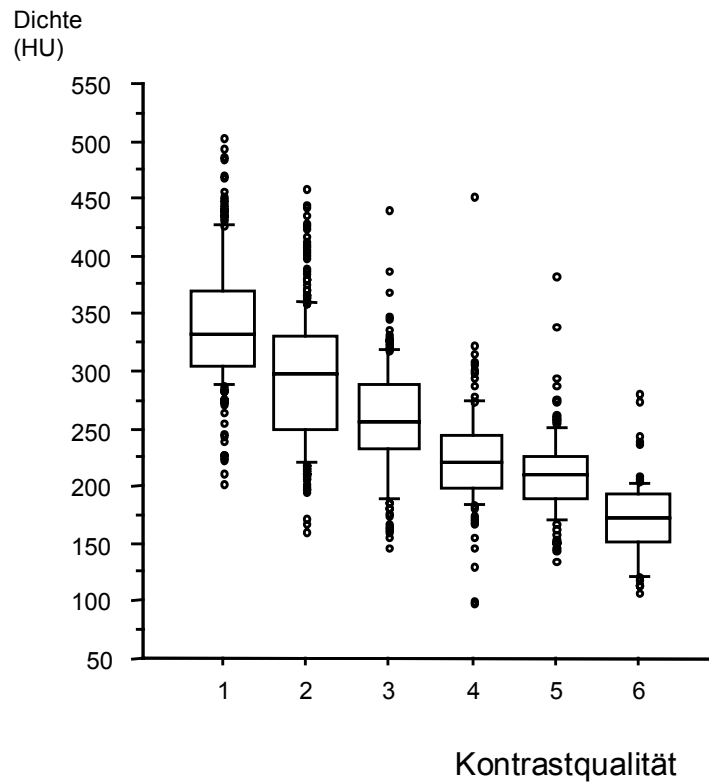
In der visuellen Auswertung wurde der aortalen Kontrastierungsqualität jedes ausgewerteten Schnittbilds eine Note auf einer sechsstufigen Skala von 1 (sehr gut) bis 6 (kein Kontrastmitteleffekt erkennbar) zugeordnet (Abb. 64). Die Übereinstimmung der drei Betrachter war mäßig bis gut mit einem gewichteten kappa von 0,5 – 0,7. Es fand sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen der visuellen Einschätzung und der numerisch bestimmten Kontrastierung (ANOVA, $p < 0,0001$). Zwischen jeder visuellen Note und den benachbarten Benotungen bestanden ebenfalls erkennbare Unterschiede der gemessenen Dichtewerte (Scheffé-Korrektur für gepaarte Vergleiche, $p < 0,0001$).

Abb. 64 Zeitlicher Verlauf der visuellen Kontrastbeurteilung (■) im Vergleich zu den gemessenen Dichtewerte aus Abb. 63



Der Zusammenhang zwischen visueller Beurteilung der Kontrastqualität und der numerisch bestimmten aortalen Dichtewerten ist in Abb. 65 zusammengefaßt.

Abb. 65 Häufigkeitsverteilung der aortalen Dichtewerte für sechs unterschiedliche visuelle Qualitätsgrade des Gefäßkontrastes.



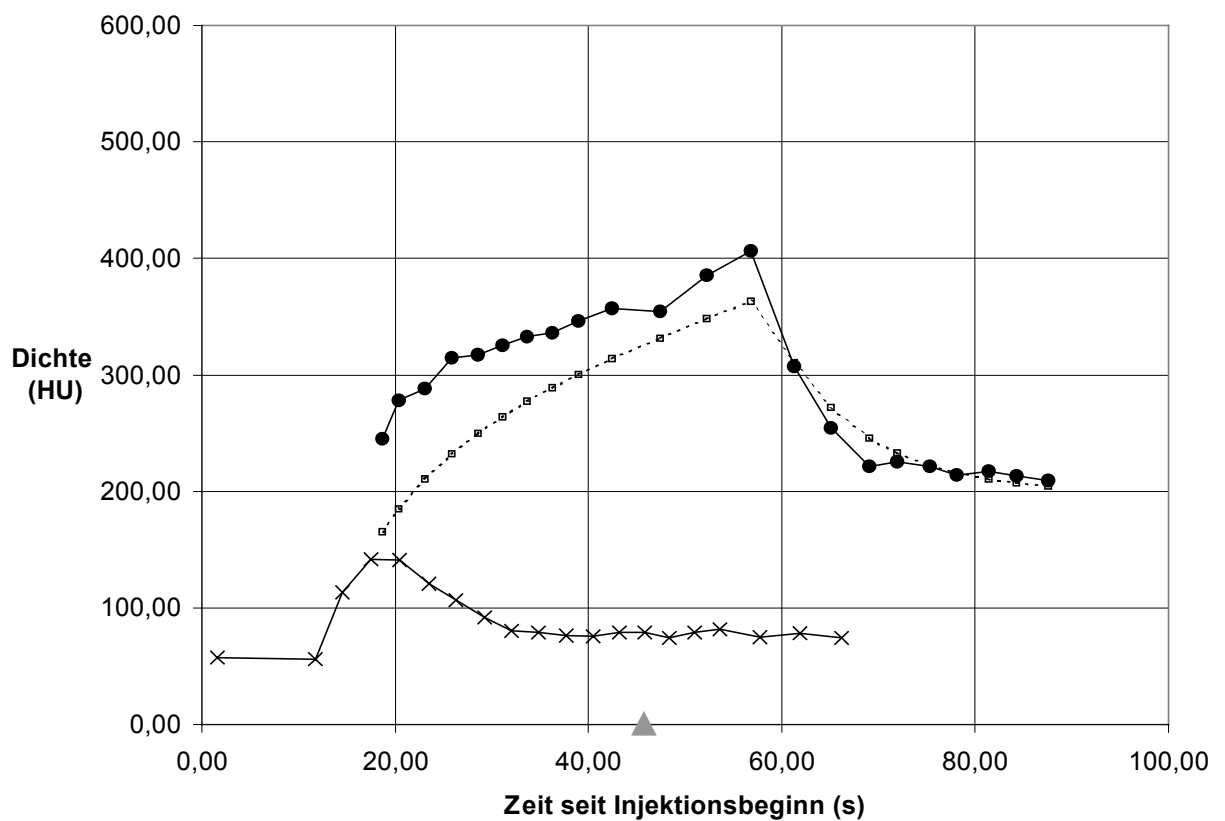
Nach den Ergebnissen des psychophysischen Experiments sollte eine aortale Kontrastmittelanflutung von mindestens 230 HU angestrebt werden. Von allen Schnittbildern mit einer solchen Kontrastierung wurden nur 1% als mangelhaft oder ungenügend beurteilt, und über 94% der Aufnahmen wurden als befriedigend oder besser bewertet. Bei einer Aortendichte von mindestens 190 HU wurden bereits 7% aller Aufnahmen als mangelhaft oder ungenügend eingestuft, und nur 85% der Bilder wurden als zumindest befriedigend bewertet. Für praktische Zwecke wird daher eine aortale Dichte von mindestens 230 HU angestrebt.

4.1.1.3. Optimierung der Kontrastmittelinjektion anhand eines pharmakokinetischen Modells

Die bisher verwendeten Kontrastmittelinjektionsprotokolle für die elektronenstrahltomographische Koronarangiographie beruhen auf empirischen Erfahrungswerten. Systematische Untersuchungen der Kontrastmitteldynamik haben bereits früher wesentliche Zusammenhänge zwischen Kontrastmittelinjektionsparametern und Kontrastierungserfolg aufgezeigt. So bewirkt eine schnellere Kontrastmittelinjektion typischerweise eine frühere aortale Anflutung mit höherem Dichtemaximum, während größere Kontrastmittelvolumina bei konstanter Injektionsgeschwindigkeit ein späteres Kontrastierungsmaximum bewirken¹²⁶. Diese Zusammenhänge entsprechen modernen pharmakokinetischen Modellen der Kontrastmittelanflutung, mit denen in Patienten beobachtete Anflutungsmuster sehr gut übereinstimmen¹²⁷. Anhand eines Zwei-Kompartiment-Modells kann die aortale Kontrastmittelanflutung recht genau beschrieben werden. Die durch Anpassung der Anflutungskinetik einer kleinvolumigen Testinjektion gewonnenen pharmakokinetischen Modellparameter beschreiben in erster Linie Patientencharakteristika, die von der Menge des injizierten Kontrastmittels und dem zeitlichen Ablauf der Injektion unabhängig sind. Eine Anwendung des anhand der Testinjektion definierten pharmakokinetischen Modells auf andere Injektionsprotokolle würde also die Simulation von Kontrastmittelwirkungen gestatten, ohne daß der betreffende Patient allen Injektionsprotokollen tatsächlich ausgesetzt werden muß. Damit wäre eine individualisierte Optimierung des Injektionsprotokolls möglich. Voraussetzung für die individuelle Protokolloptimierung ist jedoch, daß die Simulation tatsächliche Anflutungsmuster ausreichend genau voraussagen kann. Zur Überprüfung der Voraussagegenauigkeit des pharmakokinetischen Zwei-Kompartiment-Modells

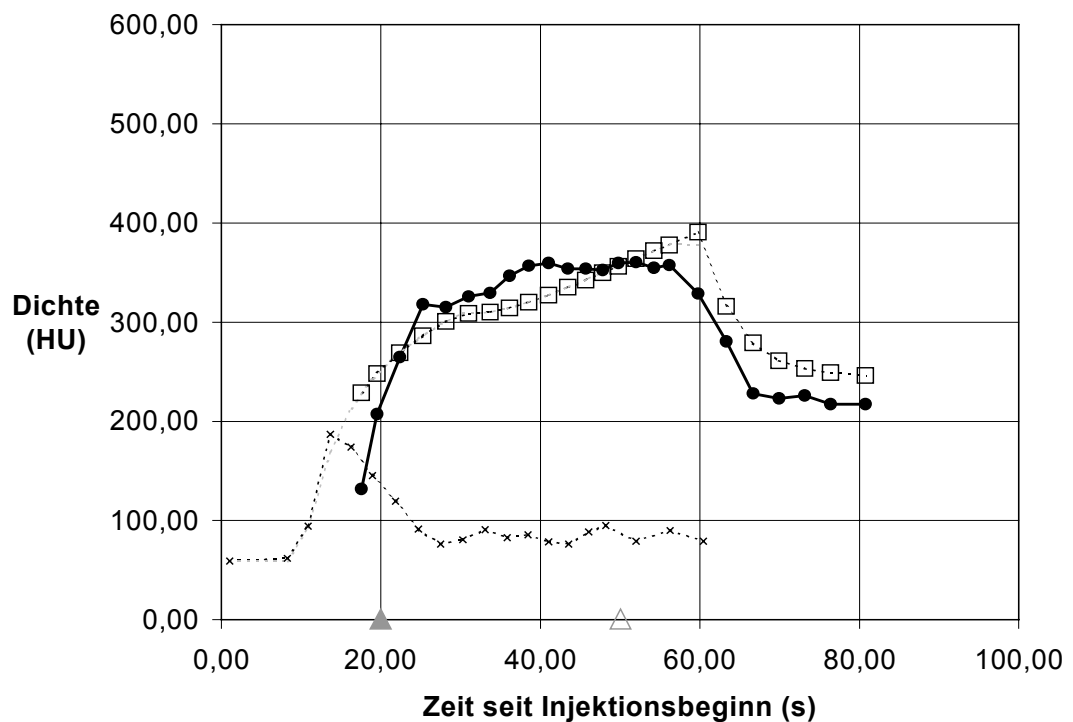
für die Kontrastmittelkinetik in der Aorta nach peripher-venöser Kontrastmittelinjektion wurden die bereits für das psychophysische Experiment verwendeten Untersuchungsdaten gewählt. In einem retrospektiven Ansatz wurde zunächst die aortale Kontrastmittelanflutung nach Testbolusinjektion an das Zweikompartiment-Modell eines pharmakokinetischen Computerprogramms (Topfit, G. Fischer, Stuttgart) angepaßt. Das Computerprogramm berechnet dabei die Verteilungsparameter des Kontrastmittels für den jeweiligen Patienten. Anschließend wurde für das beim betreffenden Patienten verwendete Injektionsprotokoll eine Simulation der zu erwartenden Kontrastmittelanflutung berechnet. Das Simulationsergebnis wurde schließlich mit dem tatsächlich beobachteten Dichteverlauf verglichen (Abb. 66).

Abb. 66 Vergleich der durch pharmakokinetische Simulation aus der Testinjektion (x) projizierten Kontrastmittelanflutung (--) mit den tatsächlich beobachteten Daten (●).



Der Standardfehler der pharmakokinetischen Simulation lag bei 3,6 HU für das Untersuchungsprotokoll mit kontinuierlicher Datenakquisition, bei 3,3 HU bei dem EKG-getriggerten Untersuchungsprotokoll mit monophasischer Kontrastmittelinjektion und bei 4,7 HU für das EKG-getriggerte Untersuchungsprotokoll mit biphasischer Kontrastmittelinjektion (Abb. 67). In den meisten Anwendungen unterschätzte die pharmakokinetische Prädiktion das wahre Enhancement, so daß diese Abweichungen bei prospektiver Anwendung die Bildqualität nicht beeinträchtigen würden.

Abb. 67 Vergleich der simulierten Kontrastmittelkinetik (\square) mit den tatsächlich gemessenen Dichtewerten (\bullet) unter Verwendung einer biphasischen Kontrastmittelinjektion.



Anhand der bisherigen Protokolloptimierung läßt sich darstellen, daß eine mehrphasige Kontrastmittelinjektion mit schneller früher Injektion und dann im Verlauf reduzierter Injektionsgeschwindigkeit am ehesten geeignet ist, eine annähernd konstante Kontrastierung über längere Zeit aufrechtzuerhalten. Dieses Konzept ist im biphasischen Injektionsprotokoll umgesetzt worden. Mit dem bisherigen Simulationsablauf ist allerdings noch nicht möglich, einen gewünschten Kontrastierungsverlauf vorzugeben, der dann in ein dafür optimiertes Injektionsschema umgerechnet wird. Bislang findet die Optimierung noch durch mehrfache Simulation von leicht modifizierten Injektionsprotokollen statt, die auf Erfahrungswerten beruhen. Zukünftige

Entwicklungen lassen jedoch eine direkte automatische Berechnung des optimierten Injektionsprotokolls möglich erscheinen. Die Simulationsgenauigkeit des verwendeten Modells dürfte für eine Anwendung zur individualisierten Optimierung des Injektionsprotokolls ausreichen. Andere Methoden der Protokolloptimierung anhand eines nicht pharmakokinetisch begründeten Modells¹²⁸ sind bislang hinsichtlich ihrer Simulationsgenauigkeit noch nicht hinreichend charakterisiert worden, um einen Vergleich mit der Simulation anhand des Zwei-Kompartiment-Modells zu gestatten. Die mit diesem Verfahren optimierten Kontrastmittelprotokolle wiesen jedoch eine sehr hohe initiale Injektionsgeschwindigkeit auf, die mit den heute üblicherweise verwendeten Venenkanülen nicht vereinbar sind. Solch hohe Injektionsgeschwindigkeiten führen zu deutlich höheren Injektionsdrücken, so daß auch die Sicherheit der peripheren Kontrastmitteleinbringung problematisch wird. Die gegenwärtig verwendeten Kontrastmittelinjektionspumpen sind aus Sicherheitsgründen auf eine Druckbegrenzung von 15 bar programmiert, die mit den üblichen Venenkanülen bei einer Injektionsgeschwindigkeit von ungefähr 6 ml/s erreicht werden.

Pharmakokinetische Kontrastsimulationen können andererseits auch ohne eine Testinjektion unter Verwendung von Patientengewicht, -größe, -geschlecht und -alter für eine individualisierte Voraussage der Kontrastkinetik verwendet werden¹²⁹. Obwohl damit die Notwendigkeit einer Testbolusinjektion entfielen, entgeht diesem Modell der Einfluß der Kreislaufzeit. Da die Kreislaufzeit wie oben gezeigt nicht direkt aus Patientenalter oder -geschlecht ableitbar ist, wären besonders bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion Simulationsfehler unvermeidbar. Eine genauere Prüfung der Simulationsgenauigkeit der aus demographischen Patientendaten abgeleiteten

Berechnung steht ebenso wie für das mathematisch begründete Simulationsmodell noch aus. Die Analyse des testbolusbasierten Zwei-Kompartiment-Modells liefert jedoch die methodischen Zugänge für einen Vergleich der unterschiedlichen Kontrastsimulierungsmethoden.

4.1.2. Anwendungen der elektronenstrahltomographischen Koronarangiographie

Für die Auswertung der entstehenden Bilderreihen bietet sich eine dreidimensionale Rekonstruktion als Oberflächen- oder Volumenrekonstruktion an, damit z.B. Stenosen von EKG-Triggerabweichungen und kleinsten Patientenbewegungen zwischen zwei Bildern unterschieden werden können. Solche Bildfehler werden zudem durch Aufnahme sich leicht überlappender Schichten, z.B. mit einem Tischvorschub von 2 mm bei 3 mm Schichtdicke, reduziert. Bei Gesunden gelingt es mit dieser Methode, längere Abschnitte der koronaren Stammgefäße im Elektronenstrahltomogramm (Abb. 68) darzustellen, als dies etwa für die Magnetresonanztomographie berichtet werden konnte¹³⁰.

Abb. 68 Dreidimensionale Rekonstruktion der linken Koronararterie aus einer kontrastmittelgestützten elektronenstrahltomographischen Abbildung des Herzens. Der Verlauf des stenosefreien LAD (\rightarrow) ist bis zur Herzspitze hin nachvollziehbar. Der Befund wurde in der Herzkatheteruntersuchung bestätigt.



Damit nimmt die Elektronenstrahltomographie unter den nichtinvasiven Verfahren zur Koronardiagnostik einen führenden Stellenwert ein.

Mit den genannten Vorkehrungen hat die Elektronenstrahltomographie eine bemerkenswerte Genauigkeit in der Darstellung koronararterieller Stenosen gezeigt. In einer Untersuchung zeigte die Elektronenstrahltomographie bei der Darstellung hochgradiger Koronarstenosen eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 94%¹³¹, allerdings nach Ausschluß von technisch inadäquaten Untersuchungen bei über einem Drittel aller Patienten. Die Limitationen lagen vor allem in Atemartefakten, koronaren Verkalkungen, kleinen

Gefäßdurchmessern und Bewegungsartefakten vor allem der rechten Koronararterie und des Ramus circumflexus. Diese Ergebnisse sind in mehreren anderen Untersuchungen bestätigt worden^{132, 133, 134, 135} und implizieren, daß die Methode unter bestimmten Voraussetzungen in bestimmten Abschnitten des Koronarsystems hochgradige Stenosen ausschließen kann. Dabei bleibt problematisch, daß die Methode nicht überall verfügbar ist, und das Vorliegen der technischen Voraussetzungen für den Stenoseausschluß (langes Atemanhalten, fehlender Koronarkalk) vor der Untersuchung meist nicht bekannt ist. Ein routinemäßiger Ersatz der invasiven Bildgebung wird aus diesen Gründen beim gegenwärtigen Entwicklungsstand nicht möglich sein. In der Leitlinie Koronare Herzkrankheit/Angina pectoris der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung wird dann die Methode dementsprechend 1997 noch als "im Einzelfall möglich" bewertet¹³⁶. Andererseits zeichnen sich klinische Szenarien ab, in denen durch die elektronenstrahltomographische Bildgebung eine weitergehende Diagnostik entbehrlich werden könnte:

Bereits recht bald nach ihrer klinischen Einführung wurde die Elektronenstrahltomographie verwendet, um die Durchgängigkeit aortokoronarer Bypassgefäße zu untersuchen. Die frühen Studien erzeugten dazu an den acht möglichen parallelen Schichtpositionen wiederholt Bilder nach peripher-venöser Injektion eines Kontrastmittelbolus. Dann wurde die Dichtezunahme in den Bypassgefäßen im zeitlichen Verlauf gemessen, und eine fehlende, verzögerte oder spärliche Kontrastierung als Zeichen einer Perfusionsstörung bewertet. Mit diesem Vorgehen konnte die Perfusion aortokoronarer Bypassgefäße schon damals recht genau eingeschätzt werden^{137, 138}. Um die Erkennung von Stenosen ohne Gefäßverschluß zu verbessern, läßt sich jedoch auch ein adaptiertes Protokoll zur vollständigen,

lückenlosen Abbildung des Bypassgefäßes (Abb. 69) anwenden, das dem Protokoll der Koronararteriendarstellung in vielen Aspekten entspricht.

Abb.69 Dreidimensionale Rekonstruktion einer kontrastmittelgestützten elektronenstrahltomographischen Darstellung aortokoronarer Bypassgefäße (→).



Damit konnte auch eine gute Genauigkeit in der Erfassung stenosierender Bypassveränderungen mit 89-100% Sensitivität und 96-97% Spezifität erzielt und im direkten Vergleich eine Überlegenheit gegenüber der Magnetresonanztomographie gezeigt werden^{139, 140}. Einschränkungen bestehen in Artefakten, die viel seltener als bei der Darstellung der autochthonen Koronarien auftreten, und eventuell bei Stenosen der Anastomosenregion.

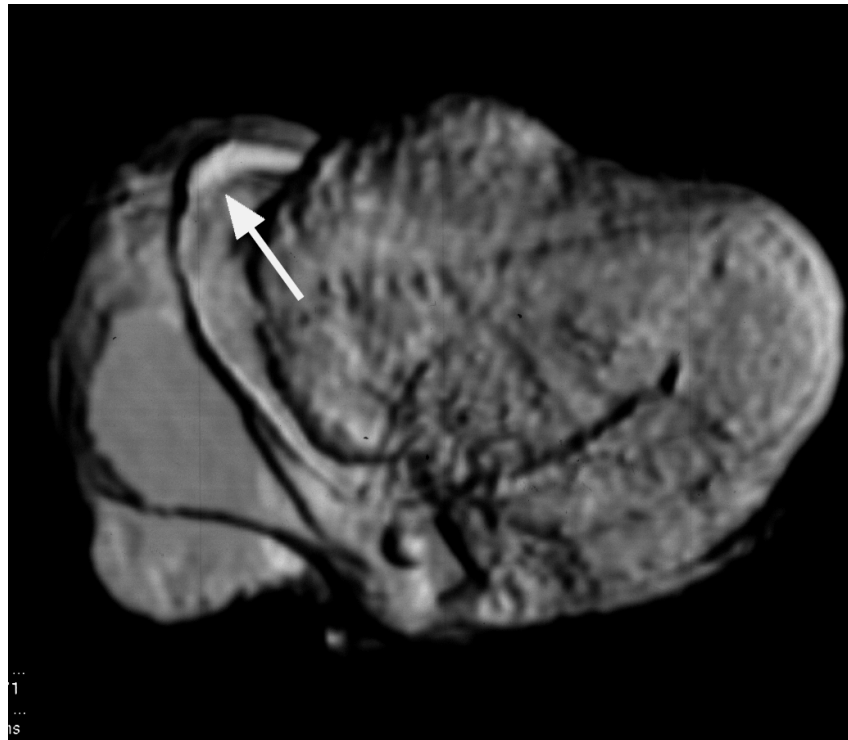
Insgesamt ist die Methode jedoch so zuverlässig, daß eine Beurteilung der Bypassperfusion bei den weitaus meisten Patienten möglich ist.

Ein weiteres potentielles Anwendungsgebiet besteht in der postinterventionellen Kontrolle nach Implantation koronararterieller Stents. Perkutane Angioplastien der Herzkranzarterien sind heute eine der häufigsten Behandlungsarten geworden. Im Jahre 1998 wurden in Deutschland bei Erwachsenen über 150000 solcher Behandlungen durchgeführt⁴. Ein Hauptproblem dieser Therapie besteht im Wiederauftreten einer Gefäßverengung, und bereits im Rahmen der Behandlung kann ein akuter Gefäßverschluß auftreten. Durch die Einführung von inneren Gefäßstützen, den Stents, lassen sich deutlich höhere Erfolgsraten der interventionellen Revaskularisationsbehandlung erzielen¹⁴¹. Daher werden heute etwa die Hälfte aller Koronarangioplastien mit einer Stentimplantation verbunden⁴. Die Stentimplantation bedingt andererseits ein erhöhtes Risiko einer subakuten Thrombosierung des revaskularisierten Gefäßes schon kurz nach der Intervention, die das Hauptproblem dieser Behandlung bedeutet. Erst eine spezielle medikamentöse Behandlung zur Hemmung der Thrombozytenaggregation vermag dieses Risiko deutlich zu verringern¹⁴², so daß die Stentimplantation in Zukunft noch an Bedeutung gewinnen dürfte. Die Frage nach einem erneuten Gefäßverschluß bedingt dadurch in einer zunehmenden Anzahl Patienten postinterventionelle Kontrolluntersuchungen, die bislang vor allem durch erneute Herzkatheterisierung realisiert wird. Eine zuverlässige nichtinvasive Methode zum Ausschluß der subakuten Stentthrombose hätte damit ein beträchtliches Anwendungspotential. Da die metallene Stentwand in der EBT-Darstellung Aufhärtungsartefakte erzeugt, kann das Stentlumen selbst allerdings nicht eingesehen werden. Damit lassen sich mäßige Wandauflagerungen nicht erkennen. Andererseits kann die Kontrastmittelbolusdynamik analog zum oben beschriebenen Vorgehen in der

Bypassdiagnostik zur Beurteilung verwendet werden, indem die Bolusanflutung distal des Stents dokumentiert wird. In einem experimentellen Ansatz konnte so der Verschluß von Koronararterien in allen Fällen diagnostiziert werden¹⁴³. Mit diesem Vorgehen ist in einer anderen Arbeitsgruppe eine Sensitivität zur Entdeckung hochgradig (>75%) stenosierter Stents von 78% erreicht worden¹⁴⁴. Nach eigenen Erfahrungen ist die gleichzeitige Aufnahme mehrerer paralleler Schichten jedoch bei der Messung in überwiegend kleinlumigen Koronarien mit erheblichem Bildrauschen verbunden, so daß die Messung in einer einzelnen Schicht distal des Stentendes bei höherer räumlicher Auflösung günstiger sein könnte. Als weitere Option hat sich in der eigenen Erfahrung die zusätzliche Abbildung der Koronarien distal des Stents mit dem Untersuchungsprotokoll für die vollständige Abbildung der autochthonen Koronararterien mit dreidimensionaler Rekonstruktion (Abb. 70) bewährt.

Auch bei dieser Anwendung treffen jedoch die bekannten Limitationen zu, und eine Stenose im Stent selbst kann der Entdeckung entgehen. Die metallenen Stents verstärken zudem die bereits beschriebenen Bewegungsartefakte der rechten Koronararterie und des Ramus zirkumflexus, so daß bei dort gelegenen Stents die Aufnahme auf 40% statt der sonst üblichen 80% des RR-Intervalls getriggert werden sollte.

Abb. 70 Dreidimensionale Rekonstruktion einer kontrastmittelgestützten elektronenstrahltomographischen Darstellung der Herzkranzgefäße bei einem Patienten mit Stentimplantat (→).



Schließlich bietet sich die Elektronenstrahltomographie für die postinterventionelle Kontrolle nach Ballonangioplastie an. Die Untersuchungstechnik entspricht der oben beschriebenen Methodik zur Darstellung der autochthonen Koronarien, und damit sind auch die bekannten Limitationen zu beachten. Von Vorteil ist in dieser Situation jedoch, daß die genaue Position der Koronarstenose aus der invasiven Darstellung in diesem Falle bekannt ist, so daß gezielter untersucht und analysiert werden kann. Signifikante Restenosen nach PTCA konnten so mit einer Sensitivität von 94% und einer Spezifität von 82% diagnostiziert werden¹⁴⁵. Ob dieses Vorgehen in die Nachsorgeprotokolle nach PTCA regelmäßig eingehen kann, wird auch von den bereits absehbaren methodischen Verbesserungen, wie z.B. Detektoren mit

höherer Ortsauflösung, abhängen. Das bisherige Fehlen ausreichend genauer nichtinvasiver Tests^{146, 147} läßt die problemlos ambulant durchführbare, kontrastmittelgestützte Elektronenstrahltomographie jedenfalls gerade bei dieser Indikation als eine attraktive Option erscheinen.

4.2. Elektronenstrahltomographische Untersuchungen der Myokardperfusion

Die Elektronenstrahltomographie kann durch die Aufdeckung fortgeschrittener koronararterieller Verkalkungen im Risikoscreening eine prognostische Einschätzung leisten. Um im Einzelfall das Eintreten kardialer Ereignisse abzuwenden, ist bei fortgeschrittenen Verkalkungen ein Ausschluß hochgradiger Koronarstenosen angezeigt, die bei symptomatischen Patienten im Regelfall durch invasive Diagnostik erfolgt. Bei asymptomatischen Patienten oder bei Patienten mit atypischen Beschwerden gilt eine ausgeprägte koronare Kalklast bislang aber nicht automatisch als Indikation zur Katheteruntersuchung. Bei solchen Patienten kann die Verkalkungsschwere die Wahrscheinlichkeit einer myokardialen Perfusionsstörung voraussagen¹⁴⁸. Bei schweren Verkalkungen bietet es sich an, eine myokardiale Ischämie direkt auszuschließen. Bei den bekannten begrenzten Testqualitäten des Belastungs-EKGs stellt die Quantifizierung der Myokardperfusion mit der Elektronenstrahltomographie selbst eine attraktive Möglichkeit dar, zumal so eine umfassendere Abklärung der Problematik in derselben Untersuchung an das Kalkscreening angeschlossen werden kann. Die kontrastmittelgestützte Darstellung der Herzkranzgefäße mit der Elektronenstrahltomographie stößt, wie oben beschrieben, in dieser Situation auf das Problem, daß die Koronarverkalkungen selbst ja eine Hauptursache nicht beurteilbarer elektronenstrahltomographischer Koronarangiographien sind, da die hohe

Kalkdichte nach Kontrastmittelgabe nicht von der Dichte des intrakoronaren Kontrastmittels unterschieden werden kann. Also eignet sich eine elektronenstrahltomographische Perfusionsmessung potentiell auch für die Erkennung solcher Stenosen, die in der elektronenstrahltomographischen anatomischen Abbildung nicht erkennbar sind, z.B. Koronarstenosen verkalkter oder kleiner Gefäße, der RCA und des RCx, Anastomosenstenosen nach Bypassoperation und Stenosen im Koronarstent. Experimentelle Untersuchungen an einem Kreislaufphantom haben durch Anwendung der Tracer-Theorie bereits zeigen können, daß über eine weite Spanne von Flußwerten eine sehr genaue Abschätzung der Perfusion nach Kontrastmittelbolusinjektion gelingt¹⁴⁹. Methodenimmanente Fehler treten vor allem durch Unterschätzung sehr hoher myokardialer Blutflüsse auf, so daß diese Fehler kaum ungünstige Auswirkungen auf das weitere Management haben dürften. In einem Vergleich elektronenstrahltomographischer Perfusionsmessungen im Hund mit einem Mikrosphärenstandard stellte sich eine enge Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,82$ heraus¹⁵⁰. Diese Untersuchungen betrafen jedoch nicht den Zustand myokardialer Ischämie, sondern beschränkten sich auf die normale Ruheperfusion und pharmakologisch induzierte Hyperämie. Andere heute verfügbare Daten beruhen auf einer Kontrastmittelinjektion direkt in die Aortenwurzel¹⁵¹, so daß die Methode nicht mehr als nichtinvasiv gelten kann. In einer eigenen experimentellen Untersuchung sollte gezeigt werden, ob ein akuter Koronarverschluß von normaler Myokardperfusion im selben Subjekt unterschieden werden kann¹⁵².

4.2.1. Methodik

Fünf Göttinger Minischweine mit einem mittleren Körpergewicht von 32 kg (Spanne: 27-34 kg, Ellegaard, Dalmose, Dänemark, Versuche durch die Senatsverwaltung für Gesundheit genehmigt, Anz. 0904, Reg 0136) wurden durch 4 mg/kg Azaperon (Stresnil, Janssen, Neuss) prämediziert. Nach intramuskulärer Sedierung mit 10mg/kg Ketaminhydrochlorid (Ketavet, Parke Davis, Berlin), 1 mg/kg Xylazinhydrochlorid (Rompun, Bayer, Leverkusen), 0,3 mg/kg Diazepam (Valium, Roche, Grenzach-Whylen) und 0,5 mg Atropinsulfat (Braun Melsungen, Melsungen) wurde eine intravenöse Narkose mit 4 mg/kg Ketaminhydrochlorid eingeleitet. Nach zervikaler Tracheotomie und endotrachealer Intubation (Endotrachealtubus #8, Vygon, Aachen) begann eine Inhalationsnarkose aus 74% Stickoxydul, 25% Sauerstoff und 1,2 % MAC Enfluranbromid (Abbott, Wiesbaden). Zur Muskelrelaxation dienten 4 mg Pancuroniumbromid (Schwabe Curamed, Karlsruhe) intravenös, so daß eine kontrollierte maschinelle Beatmung möglich war (Sulla 808, Dräger, Lübeck). Die Narkose wurde mit einer Mischung aus $6 \cdot 10^{-5}$ mg/kg/min Fentanyl und $5 \cdot 10^{-3}$ mg/kg/min Droperidol (Thalamonal, Janssen, Neuss) intravenös aufrechterhalten. Zwischen den elektronenstrahltomographischen Aufnahmen wurden die Tiere mit einem Atemzugvolumen von 450 ml und 12 Atemzügen pro Minute beatmet. Eine 7 Fr Schleuse (Cordis Europe, Roden, Holland) wurde in die chirurgisch freigelegte rechte V. jugularis eingeführt, und die Spitze bis in den rechten Vorhof vorgeschoben. Nach medianer Sternotomie wurde das Perikard eröffnet und der Ramus interventrikularis anterior (RIVA) der linken Herzkranzarterie im mittleren Drittel freipräpariert und für einen temporären Verschuß durch Fadenligatur vorbereitet.

Alle elektronenstrahltomographischen Aufnahmen wurden im Mehrschichtmodus mit 7 mm Schichtdicke angefertigt. Bei einem Rekonstruktionsfeld von 18 cm und einer Bildmatrix von 360^2 Bildpunkten ergab sich eine Ortsauflösung von $0,5^2 \text{ mm}^2$ in der Bildebene. Die Schichtorientierung wurde durch Senken und Verschwenken des Untersuchungstisches der kurzen Herzachse des Versuchstieres angepaßt, so daß beide Herzkammern mit sechs parallel aufgenommenen Schnittbildern vollständig abgebildet wurden.

Für jede der dann folgenden Perfusionsuntersuchungen wurde an jeder der ausgewählten sechs Schichtpositionen zunächst eine native Aufnahme gewonnen. Nach Injektion eines Kontrastmittelbolus von 0,5 ml/kg des nichtionischen Röntgenkontrastmittels Iopromid mit einem Jodgehalt von 370 mg/ml (Ultravist 370, Schering, Berlin) wurden an jeder der sechs Schichtpositionen innerhalb von insgesamt 57 Herzschlägen 19 weitere Aufnahmen gewonnen. Jede Aufnahme hatte eine zeitliche Auflösung von 50 ms und wurde bei 40% des RR-Intervalls, also zum Zeitpunkt der Endsystole, EKG-gesteuert ausgelöst. Die Bolusinjektion des Kontrastmittels wurde mit einem mikroprozessorgesteuerten Injektionsautomaten (LF 9000, Liebel-Flarsheim, Cincinnati, OH, USA) und einer Injektionsgeschwindigkeit von 4 ml/s durchgeführt. Das Kontrastmittel wurde über die juguläre Venenschleuse direkt in den rechten Vorhof injiziert. Die erste Perfusionsaufnahmeserie diente zur Bestimmung der normalen Ruheperfusion. Nach Ligatur des mittleren RIVA wurde zunächst durch Inspektion die Ischämiewirkung sichergestellt, bevor dann eine zweite kontrastmittelgestützte Perfusionsaufnahmeserie mit demselben Untersuchungsprotokoll folgte. Danach wurde die RIVA-Ligatur gelöst. Nach einer zwanzigminütigen Erholungsphase wurde der RIVA erneut ligiert. Die dritte Perfusionsaufnahmeserie fand dann unter pharmakologischer Belastung durch intravenöse Injektion von 0,6 mg/kg Dipyridamol (Persantin,

Thomae, Biberach) statt. Die Dipyridamoldosis wurde über einen Zeitraum von fünf Minuten injiziert, bevor die Aufnahmen begannen. Nach Lösen der RIVA-Ligatur wurde dann eine weitere Perfusionsaufnahmeserie angefertigt. Zur Beurteilung der myokardialen Wandbewegung wurden zwei Cine-Aufnahmeserien an denselben Schichtpositionen wie bei den Perfusionsaufnahmen durchgeführt. Jede Cine-Serie bestand aus 20 Einzelaufnahme von 50 ms Dauer an jeder der sechs Schichtpositionen, so daß insgesamt 120 Einzelbilder entstanden. Zwischen zwei Einzelbildern lag jeweils eine 6 ms dauernde Pause. Die Bildparameter entsprachen denen der Perfusionsaufnahmeserien. Zur Optimierung des Kontrastes zwischen Kammerinhalt und Myokard wurde in den Perfusionsaufnahmeserien die Zeit zwischen Kontrastmittelinjektionsbeginn und dem Zeitpunkt der maximalen Kontrastmittelanflutung im linken Ventrikel bestimmt. Die Cine-Aufnahmeserien wurden dann mit dieser Startverzögerung nach Injektion von 0,5 ml/kg Iopromid begonnen. Je eine Cine-Aufnahmeserie wurde vor und nach erneuter RIVA-Ligatur aufgenommen. Schließlich wurde eine weitere Perfusions-Aufnahmeserie bei verschlossenem RIVA mit doppelter Kontrastmitteldosis und einer Injektionsgeschwindigkeit von 6 ml/s durchgeführt.

Zur Verifizierung der myokardialen Ischämie wurde zum Schluß der Experimente bei ligiertem RIVA 1 mg/kg Methylenblau (Merck, Darmstadt) in das linke Herzohr injiziert. Dieser Farbstoff färbt nur das noch perfundierte Gewebe an, während vollständig ischämisches Myokard nicht angefärbt wird¹⁵³. Die Versuchstiere wurden mit einer fünffachen Überdosis Pentobarbital (Nembutal, WDT, Garbsen) getötet und ihre Herzen exzidiert, ausgewaschen und in Formalin gelagert. Die Organe wurden dann entlang der kurzen Herzachse in parallele Scheiben geschnitten, deren Orientierung den EBT-Schichten entsprach.

Zur Berechnung der Myokardperfusion wurde das linksventrikuläre Myokard auf den EBT-Aufnahmen in vier Quadranten unterteilt. Jeder Quadrant wurde mit dem Standard-Auswertungsprogramm des EBT-Geräts manuell als Meßfeld in der Aufnahme markiert. Dieses Meßfeld wurde dann automatisch auf alle ortsgleichen Aufnahmen der betreffenden Serie übertragen. Um Abweichungen der so gewählten Meßfelder von der tatsächlichen Myokardposition in einzelnen Aufnahmen der Serie zu korrigieren, wurde die Meßfeldposition in jeder Aufnahme inspiziert und, wo nötig, manuell der tatsächlichen Myokardposition angepaßt. Für jedes Meßfeld wurde dann die mittlere Dichte automatisch gemessen und als zeitlicher Verlauf der Meßfelddichte graphisch abgebildet. Diese Dichtekurve wurde dann mit der Standard-Auswertungssoftware des EBT-Scanners an eine gamma variate-Kurve angepaßt, deren Maximalpunkt automatisch berechnet wurde. Zusätzlich wurde die Fläche unter der angepaßten Dichte-Zeit-Kurve eines in der Aortenwurzel positionierten Meßfeldes berechnet. Anhand dieser Daten wurde dann die myokardiale Perfusion nach dem von Rumberger abgeleiteten Algorithmus abgeschätzt¹⁵⁰. Bei dieser Ableitung der Tracer-Theorie wird der myokardiale Blutfluß als Verhältnis der maximalen myokardialen Dichtezunahme zu der Fläche unter der Dichte-Zeit-Kurve in der Aortenwurzel berechnet. Zur Anpassung an die üblichen Einheiten wurde dieses Verhältnis mit einem Konversionsfaktor von 5800 multipliziert. Ischämische Myokardquadranten wurden durch die fehlende Methylenblau-Anfärbung in den pathologischen Schnittpräparaten definiert. Zur Quantifizierung von linksventrikulären Wandbewegungsstörungen wurden die endokardiale und die epikardiale linksventrikuläre Kontur sowohl in der Endsystole als auch in der Enddiastole auf der EBT-Konsole manuell markiert. Die Standard-Auswertungssoftware berechnete daraus die linksventrikuläre Auswurffraktion sowie die regionale Wandverdickung.

Zur statistischen Analyse wurden die faktorielle Varianzanalyse (ANOVA) und die lineare Regression angewendet. Paarweise Vergleiche wurden mit der Scheffé-Methode korrigiert. Alle Meßdaten wurden als mittlere Dichte und Standardfehler angegeben. Das Signifikanzniveau wurde bei 5% festgelegt.

4.2.2. Ergebnisse

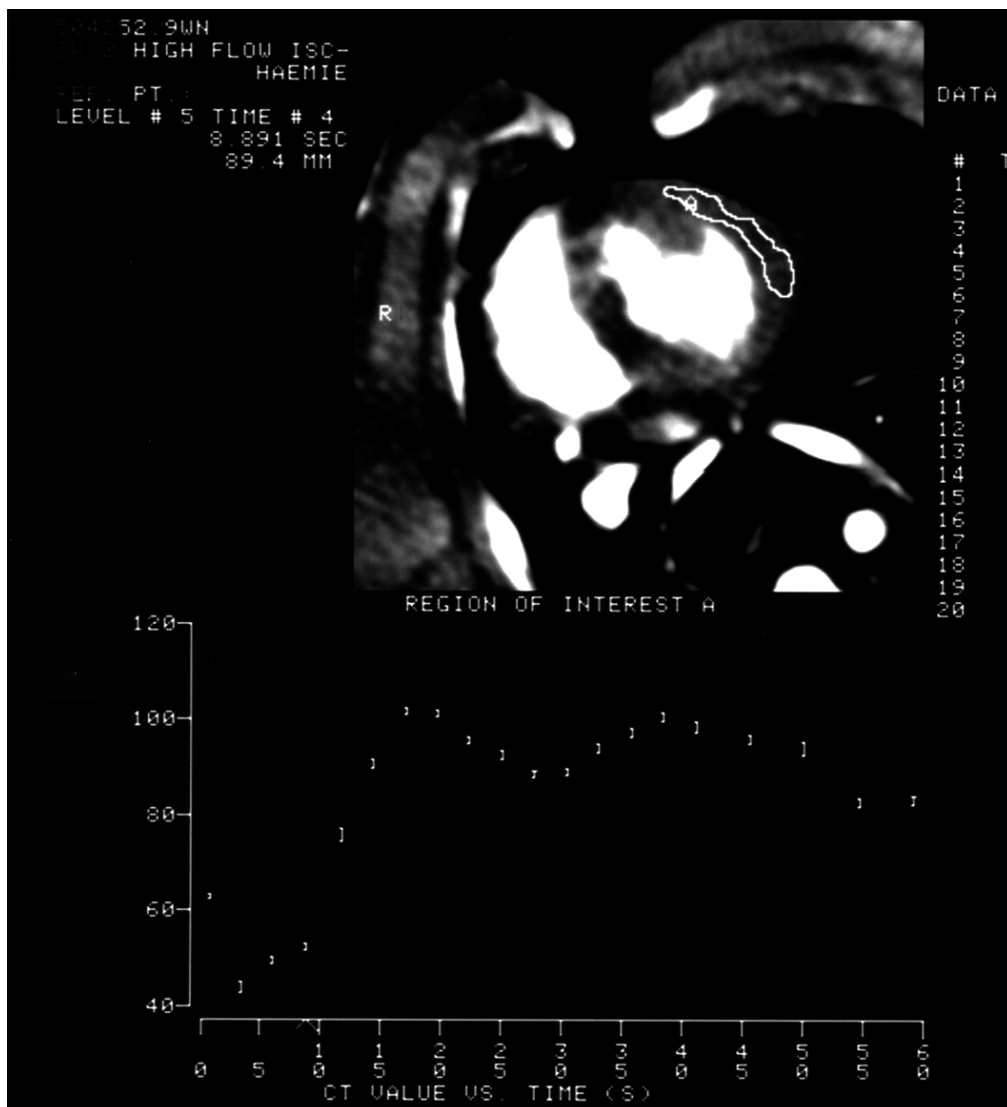
In der nativen Ausgangsuntersuchung lag die mittlere Myokarddicke bei 50 ± 2 HU. Zwischen den myokardialen Quadranten bestand hinsichtlich der Dichte kein Unterschied (ANOVA, $p=0,62$). Nach der ersten Kontrastmittelbolusinjektion von 0,5 ml/kg Iopromid stieg die Myokarddicke um 28 ± 1 HU (Abb. 71-73, Tab. 7).

Diese Dichtezunahme entsprach einem geschätzten myokardialen Blutfluß von 67 ± 3 ml/100g/min (Tab. 8).

Nach RIVA-Ligatur verursachte der Kontrastmittelbolus von 0,5 ml/kg Iopromid im noch perfundierten Myokard eine Dichtezunahme von 26 ± 1 HU und im ischämischen Myokard von 20 ± 4 HU (ANOVA, $p=0,004$).

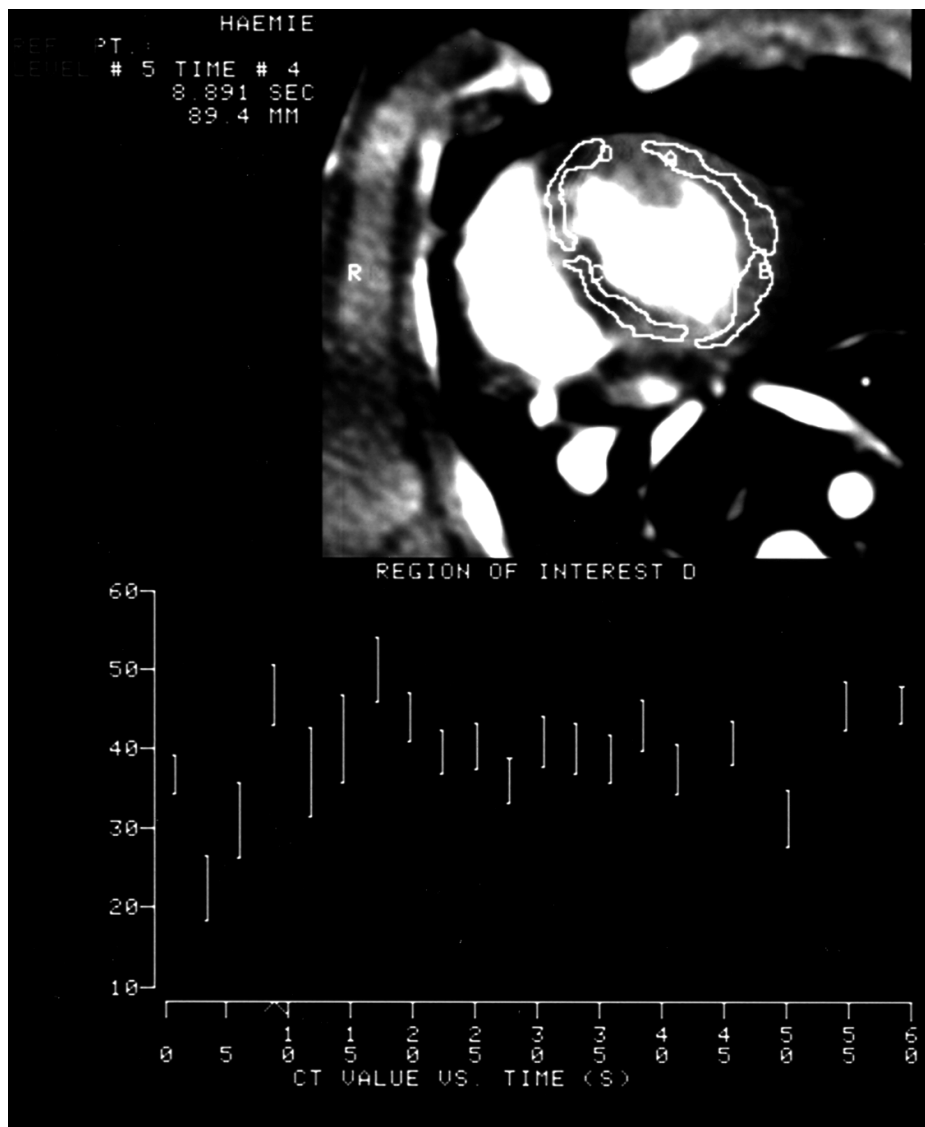
Unter pharmakologischer Belastung mit 0,6 mg/kg Dipyridamol bewirkte der Bolus von 0,5 mg/kg Iopromid im normal perfundierten Myokard einen Dichteanstieg von 30 ± 2 HU und im ischämischen Myokard von nur 10 ± 2 HU (ANOVA, $p<0,0002$, Abb. 74).

Abb. 71 Zeit-Dichte-Kurve normal perfundierten Myokards



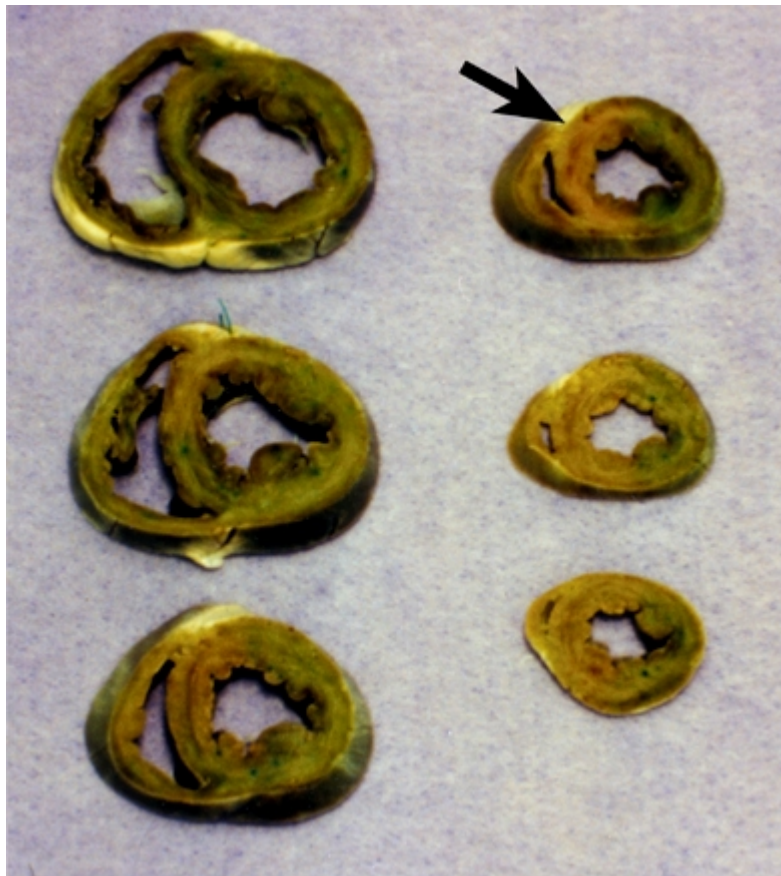
Nach Reperfusion der RIVA-Ligatur nahm die Myokarddichte um 30 ± 2 HU zu. Dies entsprach einem geschätzten Blutfluß von 65 ± 5 ml/100g/min (Abb. 75). Nach erneuter LAD-Ligatur und Injektion von 1 ml/kg Iopromid stieg die Dichte im normal perfundierten Myokard um 41 ± 3 HU und im ischämischen Myokard um 6 ± 4 HU (ANOVA, $p < 0,0001$).

Abb. 72 Zeit-Dichte-Kurve ischämischen Myokards



Im direkten Vergleich der beiden verwendeten Kontrastmitteldosen erreichte die Bolusinjektion von 1 ml/kg einen höheren Dichteanstieg normalen Myokards als alle anderen Untersuchungsprotokolle. Die übrigen Protokolle unterschieden sich im normal perfundierten Myokard nicht signifikant voneinander.

Abb. 73 Pathologisches Schnittpräparat in der kurzen Herzachse, nach Anfärbung des perfundierten Myokards mit Methylenblau. Bei RIVA-Ligatur imponiert ein nichtangefärbtes Kammerseptum und anteriores linksventrikuläres Myokard (→).



Der Dichteanstieg in ischämischem Myokard war unter pharmakologischer Belastung signifikant niedriger als in Ruhe, sowohl unter Verwendung der niedrigen Kontrastmitteldosis ($p < 0,05$) als auch der höheren Dosis ($p = 0,007$). Der Dichteanstieg in ischämischem Myokard war bei pharmakologischer Belastung nicht mehr von der Kontrastmitteldosis abhängig ($p = 0,4$).

Tabelle 7: Unterscheidung normalen und ischämischen Myokards in fünf Minischweinen mit der EBT: Wirkung von pharmakologischer Belastung und Kontrastmitteldosis auf die Myokarddichte

LAD	Belastung	Kontrast- dosis (ml/kg)	myokardiale Dichtezunahme (HU)		Signifikanz ANOVA p
			normal	ischämisch	
offen	-	0.5	28±1	-	-
ligiert	-	0.5	26±1	20±4	0.004
ligiert	+	0.5	29±2	10±2	0.0002
reperfund.	+	0.5	30±2	-	-
ligiert	+	1.0	41.3	6±4	<0.0001

Im nicht ischämischen Myokard war der Perfusionsindex in Ruhe vor RIVA-Ligatur größer als nach der Ligatur ($p < 0,0001$ - $p = 0,02$).

Im ischämischen Myokard fand sich unter Ruhebedingungen ein höherer Perfusionsindex als unter pharmakologischer Belastung ($p = 0,02$ bei 0,5 ml/kg Iopromid und $p = 0,0002$ bei 1 ml/kg Iopromid). Die beiden Kontrastmitteldosen unterschieden sich hinsichtlich der gemessenen Perfusionsindizes bei pharmakologischer Belastung nicht ($p = 0,09$).

Tabelle 8: Unterscheidung normalen und ischämischen Myokards bei fünf Minischweinen mit der EBT: Wirkung von pharmakologischer Belastung und Kontrastmitteldosis auf den myokardialen Perfusionsindex.

LAD	Belastung	Kontrast- dosis (ml/kg)	geschätzte Myokardperfusion (ml/min/100g)		Signifikanz ANOVA <i>p</i>
			normal	ischämisch	
offen	-	0.5	67±3	-	-
ligiert	-	0.5	56±2	45±9	0.006
ligiert	+	0.5	57±3	22±5	<0.0001
reperfund.	+	0.5	65±5	-	-
ligiert	+	1.0	47±4	6±4	<0.0001

Nach RIVA-Ligatur sank die linksventrikuläre Auswurffrac tion von 59±5% auf 52±1% (ANOVA, $p=0,2$). Während die nichtischämischen Myokardsegmente eine mittlere systolische Verdickung von 7±1 mm zeigten, blieb die Wandverdickung in den ischämischen Segmenten bei 2±1 mm (ANOVA, $p=0,003$). Die lineare Regressionsanalyse zeigte ebenfalls einen deutlichen Zusammenhang zwischen systolischer Wanddickenzunahme und dem myokardialen Perfusionsindex (Abb. 76), der Regressionskoeffizient war jedoch so gering, daß andere Faktoren als die Myokardperfusion als Erklärung der Wandverdickungsvarianz herangezogen werden müssen.

Abb. 74 Einfluß von pharmakologischer Belastung mit 0,6 mg/kg Dipyridamol und Kontrastmitteldosis auf die Erkennung akuter Myokardischämie: Myokarddichtezunahme nach Kontrastmittelbolusinjektion

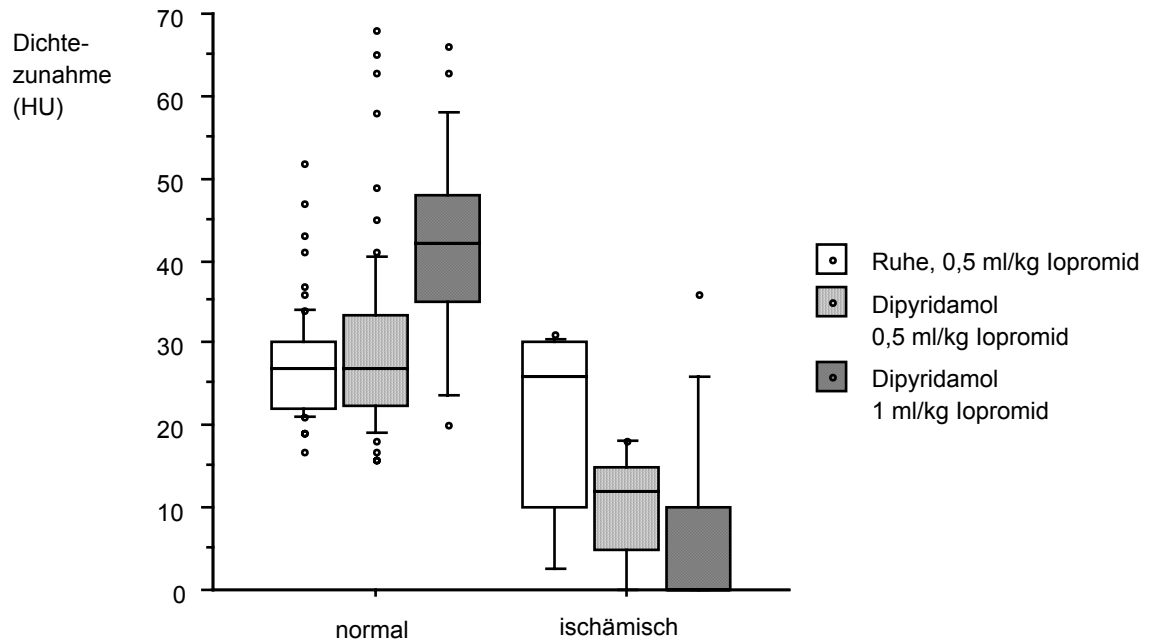


Abb. 75 Einfluß von pharmakologischer Belastung mit 0,6 mg/kg Dipyridamol und Kontrastmitteldosis auf die Erkennung akuter Myokardischämie: aus der Dichtezunahme abgeleiteter myokardialer Blutfluß

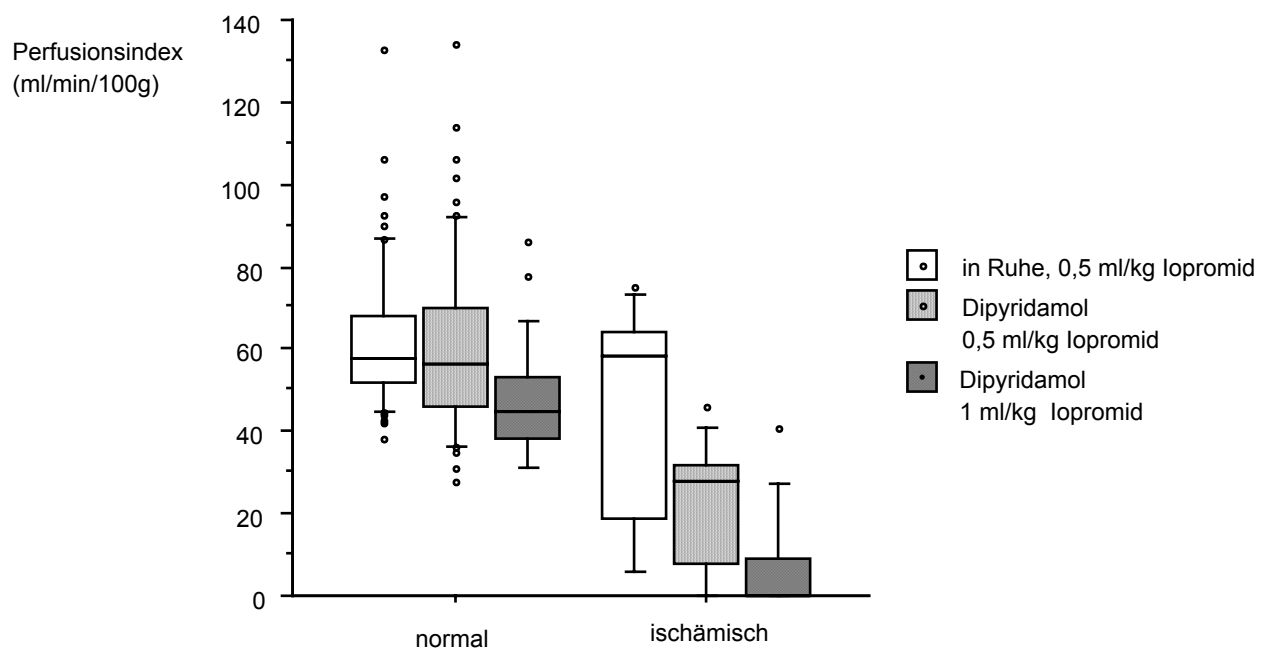
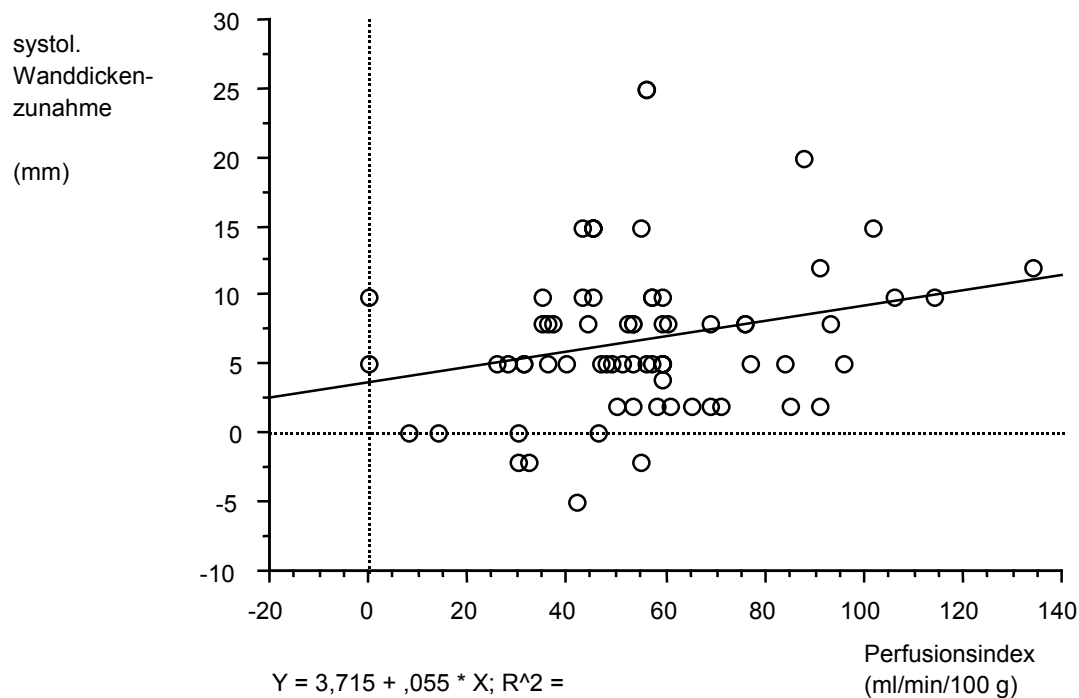


Abb. 76 Zusammenhang zwischen myokardialem Blutfluß im EBT und linksventrikulärer Wandverdickung bei fünf Minischweinen ($p=0,04$).



4.2.3. Bewertung

Elektronenstrahltomographische Untersuchungen der Myokardperfusion unterscheiden normal perfundiertes von ischämischem Myokard, zur eindeutigen diagnostischen Unterscheidung sollte jedoch eine pharmakologische Belastung Teil des Untersuchungsprotokolls sein. Erst die Belastungsuntersuchung leistet eine sichere Erkennung ischämischen Myokards. Der Nutzen einer pharmakologischen Belastung mit Dipyridamol zur besseren Unterscheidung ischämischen und normalen Myokards ist bereits für die Myokardszintigraphie¹⁵⁴, Echokardiographie¹⁵⁵ und Magnetresonanztomographie¹⁵⁶ belegt worden. Dabei hat sich die über etwa

zehn Minuten anhaltende Wirkung des Dipyridamol bei der gewählten Applikationsform in Hinblick auf die Untersuchungsdauer als günstig erwiesen¹⁵⁷. Die Wirkung des Dipyridamols besteht in einer Dilatation der Koronararterien, so daß der Blutfluß in nichtstenosierten Koronararterien auf Kosten der stenosierten Gefäße zunimmt¹⁵⁸. Dieser sog. Steal-Mechanismus erklärt die Kontrastverbesserung zwischen ischämischem und normalem Myokard in der experimentellen Situation. Früher ist diese Abnahme poststenotischen Blutflusses bereits für die Thalliumszintigraphie gezeigt worden¹⁵⁹. Interessanterweise führte die pharmakologische Belastung nun nicht zu einer meßbaren Flußzunahme in den normal perfundierten Myokardsegmenten. Hierfür dürfte die Kombination der pharmakologischen Belastung mit der Vollnarkose und der Muskelrelaxation verantwortlich sein. Frühere Untersuchungen haben gezeigt, daß Enfluran eine 40%ige Blutdrucksenkung und eine 32%ige Abnahme des Herzminutenvolumens bewirkt und bei Minischweinen den peripheren Widerstand um fast 30% senkt¹⁶⁰. Dipyridamol andererseits senkt den peripheren Widerstand bei Patienten ohne KHK um 22%¹⁶¹. Für eine Aufrechterhaltung des normalen hämodynamischen Gleichgewichts kann daher eine systemische Gabe von Katecholaminen notwendig werden¹⁶². Eine weitere Ursache für die fehlende Mehrperfusion normalen Myokards unter pharmakologischer Belastung liegt darin, daß die gewählte Abschätzung der Myokardperfusion Änderungen des lokalen Blutvolumens nicht berücksichtigt¹⁶³, das bei Vasodilatation deutlich zunimmt. Frühere Untersuchungen haben gezeigt, daß die EBT sehr hohe Blutflüsse von über 140 ml/100g/min unterschätzt^{164, 165}. Wenn Kontrastmittel das Myokard bereits wieder verläßt, bevor der gesamte Bolus das myokardiale Kompartiment erreicht hat, unterschätzt die Berechnung ebenfalls den myokardialen Blutfluß¹⁵⁰.

4.2.3.1. Limitationen der Perfusionsquantifizierung

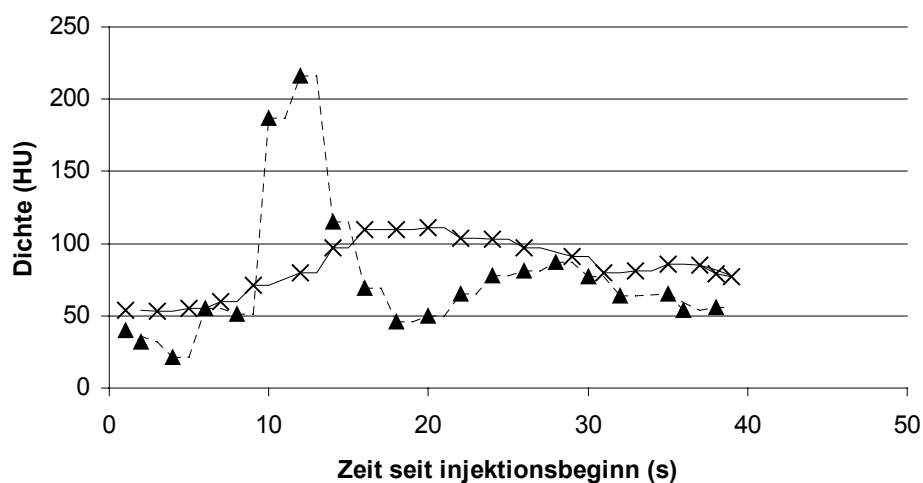
Eine absolute Quantifizierung des myokardialen Blutflusses mit der gewählten Methode ist an eine ganze Reihe von Annahmen gebunden, so daß die Ergebnisse der Perfusionsberechnung als eine Abschätzung verstanden werden. Eine Voraussetzung des gewählten Modells besteht in einer vollständigen Vermischung des injizierten Kontrastmittelbolus bei Eintritt in das Zielvolumen, nämlich die Koronararterie. Das Zutreffen dieser Annahme ist bei rechtsatrialer Injektion zu erwarten. Bei klinischer Anwendung würde jedoch durch die peripher-venöse Injektion ein Teil des Kontrastmittelbolus in den peripheren Venen verbleiben, so daß die genaue Kontrastmittelmenge des intrakoronaren Bolus zu ermitteln bliebe. Durch ein verzögertes Anfluten der Kontrastmitteldosis wäre auch die Bolusform der Kontrastmittelinjektion gefährdet. Eine Nachinjektion von Kochsalzlösung bietet sich an, um die Bolusgeometrie der Kontrastmittelinjektion zu gewährleisten¹⁶⁶.

4.2.3.1.1. Verbesserung der Bolusgeometrie durch Kochsalznachinjektion

Um die Wirkung einer Kochsalznachinjektion zur Verbesserung der Kontrastmittelbolusdynamik zu analysieren, wurden bei 17 Patienten zwei Testbolusinjektionsprotokolle miteinander verglichen. Mit dem ersten Protokoll wurden als Testbolus 20 ml Iopromid mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 4 ml/s peripher-venös injiziert, mit dem zweiten Protokoll folgten den 20 ml Iopromid 40 ml einer isotonen Kochsalzlösung mit ebenfalls 4 ml/s Injektionsgeschwindigkeit. In beiden Fällen wurde die Anflutung des Kontrastmittelbolus in der Aortenwurzel über einen Zeitraum von 70

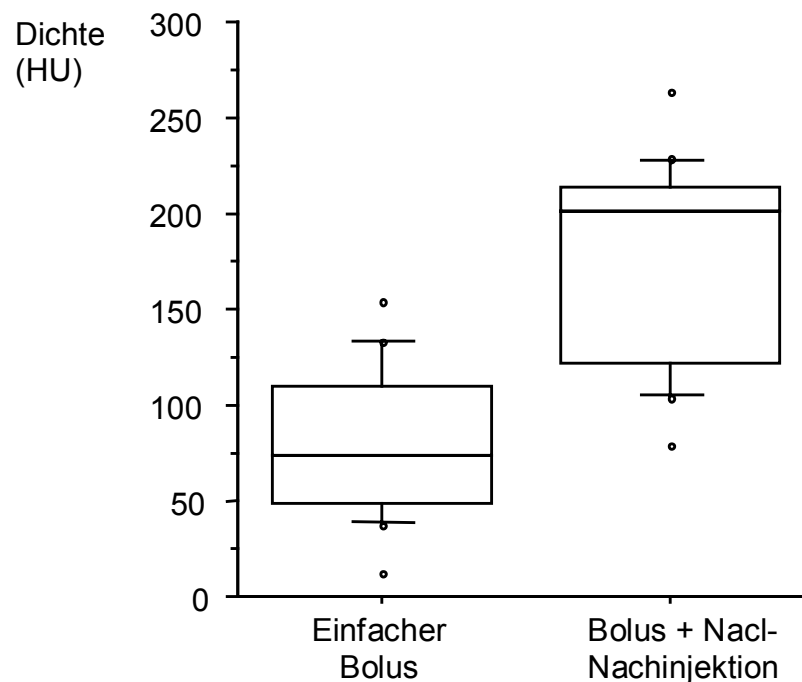
Herzschlägen mit EKG-getriggerten EBT-Aufnahmen verfolgt. Die Reihenfolge der beiden Injektionsprotokolle wurde randomisiert. Die Kontrastmittelanflutung wurde an eine Gamma-variate Kurve angepaßt und anhand der Zeit von Injektionsbeginn bis zum Dichtemaximum, der maximalen luminalen Dichte, der mittleren Transitzeit des Kontrastmittelbolus und der Fläche unter der aortalen Zeit-Dichtekurve verglichen. Die Kontrastmittelanflutungszeit lag nach Injektion eines einfachen Kontrastmittelbolus bei 24 s (Median, 25. Perzentile: 19 s, 75. Perzentile: 32 s) und unter Zuhilfenahme der Kochsalznachinjektion bei 21 s (18 s, 24 s, gepaarter t-Test, $p=0,04$, Abb. 77). Dieser Unterschied war nicht mehr erkennbar, wenn die von Kochsalzlösung vorangetriebene Kontrastmittelinjektion zuerst stattfand ($p=0,7$), während der Effekt bei primärer Injektion des einfachen Kontrastmittelbolus besonders ausgeprägt war ($p=0,02$).

Abb. 77 Wirkung einer Kochsalznachinjektion auf die aortale Kontrastmittelbolusgeometrie. Vergleich des aortalen Dichteverlaufs nach peripher venöser Injektion eines Kontrastmittelbolus aus 20 ml Iopromid (x) und Injektion eines gleich großen Kontrastmittelbolus mit Nachinjektion von 40 ml einer isotonen Kochsalzlösung (▲) im selben Patienten.



Nach Injektion des einfachen Kontrastmittelbolus stieg die Aortendichte um maximal 73 HU (48 HU, 110 HU) und nach Zuhilfenahme der Kochsalznachinjektion um 202 HU (122 HU, 214 HU, $p < 0,0001$, Abb. 78). Dieser Effekt bestand unabhängig von der Reihenfolge der Injektionsprotokolle. Die mittlere Transitzeit des Kontrastmittelbolus lag ohne Kochsalznachinjektion bei 27 s (21 s, 38 s) und mit Kochsalznachinjektion bei 23s (20 s, 28 s, $p = 0,02$). Die mittlere Transitzeit war wie die Anflutungszeit nur bei initialer Injektion des einfachen Kontrastmittelbolus statistisch signifikant zwischen beiden

Abb. 78 Wirkung der Nachinjektion von 40 ml isotoner Kochsalzlösung auf den durch einen peripher-venösen Kontrastmittelbolus von 20 ml Iopromid hervorgerufenen maximalen Dichteanstieg in der Aortenwurzel.

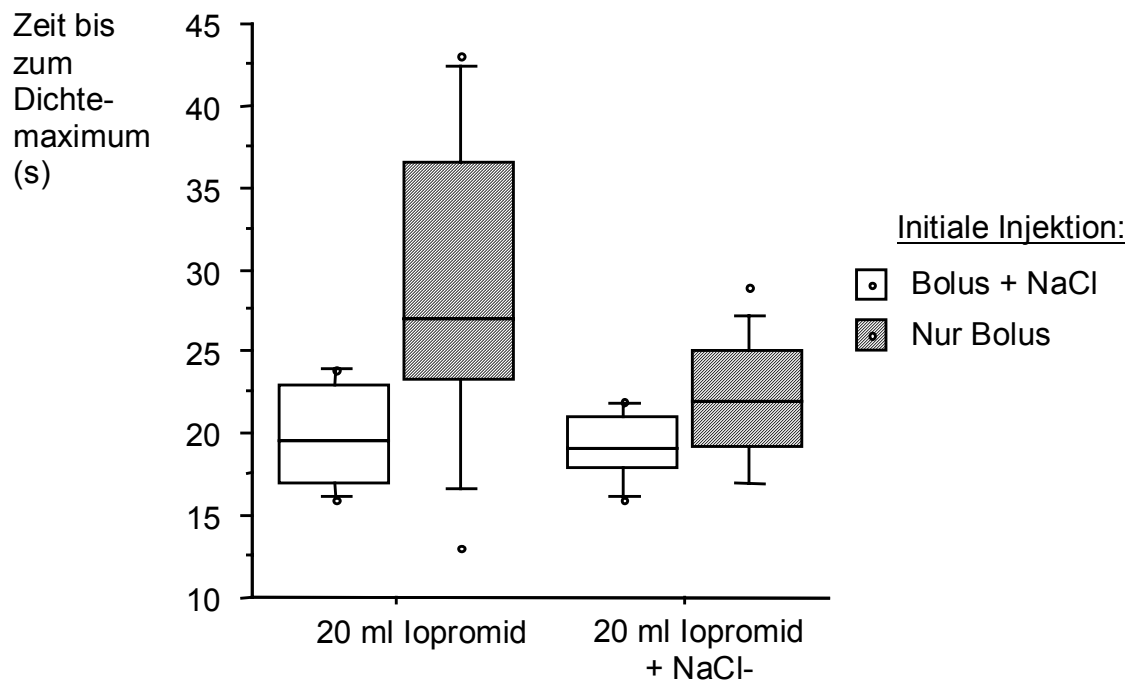


Protokollen zu unterscheiden. Die Fläche unter der Kontrastmittelanflutungskurve, ein Maß für die Menge des in der Aortenwurzel erscheinenden, also effektiven, Kontrastmittels, lag mit Injektion des isolierten Kontrastmittelbolus bei 1297 HUs (1071 HUs, 1567 HUs) und unter Verwendung der Kochsalznachinjektion bei 1757 HUs (1547 HUs, 2076 HUs, $p=0,003$). Der Unterschied war von der Reihenfolge der beiden Protokolle unabhängig erkennbar.

Die Kochsalznachinjektion bewirkt also eine schnellere Kontrastmittelan- und -abflutung und einen höheren Dichtegipfel, so daß der Boluscharakter der Injektion tatsächlich erkennbar verbessert wird. Die im Einzelfall apparente Beschleunigung der Kontrastmittelanflutung wird bei initialer Injektion des kochsalzunterstützten Bolusprotokolls nicht als signifikante Verkürzung der Anflutungszeit oder der mittleren Transitzeit erkennbar (Abb. 79), weil bei höherer effektiver Kontrastmittelmenge das Dichtemaximum später erreicht wird.

Andererseits muß die signifikante Verkürzung sowohl der aortalen Anflutungszeit als auch der mittleren Transitzeit durch Kochsalznachinjektion nach initialer einfacher Bolusinjektion mit dem Verbleiben einer residuellen Kontrastmittelmenge im Venensystem erklärt werden. Dieses residuelle Kontrastmittelvolumen würde dann durch die Injektion des zweiten Protokolls weitertransportiert und in die Zielregion eintreten können. Andererseits dürfte das einfache Kontrastbolusprotokoll bei Injektion nach dem kochsalzunterstützten Ansatz davon profitieren, daß der Venenfluß nach zentral hin bereits durch die Erstinjektion „gebahnt“ wurde.

Abb. 79 Wirkung der Kochsalznachinjektion auf die aortale Anflutungsgeschwindigkeit eines peripher-venösen Kontrastmittelbolus von 20 ml Iopromid und Einfluß der Injektionsreihenfolge.



Zukünftige elektronenstrahltomographische Untersuchungen der Organperfusion würden also von der Kochsalznachinjektion profitieren, weil dadurch die Bolusgeometrie als Voraussetzung einer Indikatorverdünnungstechnik verbessert wird. Die technischen Voraussetzungen für die Nachinjektion von Kochsalzlösung sind inzwischen in Form von mikroprozessorgesteuerten Doppelkolben-Injektionspumpen (Medtron, Saarbrücken) gegeben.

4.2.3.1.2. Potential intravaskulär verbleibender Kontrastmittel

Eine weitere Voraussetzung der Anwendung der Indikator-Verdünnungsmethode ist, daß das Volumen der Indikatorinjektion zu vernachlässigen ist. Daher bietet sich vor allem die Verwendung hochkonzentrierten Röntgenkontrastmittels an, wie z.B. die nun gewählte Konzentration von 370g Jod/l. Bei noch höheren Konzentrationen nimmt allerdings die Viskosität des Kontrastmittels deutlich zu, so daß eine rasche Injektion erschwert wird. Weiter soll der verwendete Perfusionsindikator selbst keine hämodynamische Wirkung hervorrufen, so daß die Verwendung eines nichtionischen Röntgenkontrastmittels wie z.B. Iopromid angezeigt ist. Schließlich ist die Anwendbarkeit des Indikatorverdünnungsmodells daran gebunden, daß der Indikator sich auf denselben Raum verteilt wie Blut. Diese Voraussetzung ist für das verwendete Röntgenkontrastmittel mit extrazellulärem Verteilungsvolumen nur bedingt gegeben, nämlich während der ersten Passage des myokardialen Flußbetts. Der genaue Anteil des bereits bei der ersten Passage in den myokardialen Extrazellulärraum austretenden Kontrastmittels ist allerdings schwer zu ermitteln und bleibt damit eine mögliche Erklärung für den fehlenden Perfusionsanstieg unter pharmakologischer Belastung. Der gewählte Perfusionsalgorithmus ist allerdings gegenüber einer Kontrastmittelextravasation weniger anfällig als Algorithmen, die etwa die mittlere myokardiale Transitzeit als Berechnungsgrundlage verwenden. Der hier gewählte Algorithmus bezieht sich statt dessen auf den maximalen myokardialen Dichteanstieg, der nur dann von einem Kontrastmittelextravasationseffekt beeinträchtigt wird, wenn der Kontrastmittelaustritt schon vor Erreichen des intravasalen Konzentrationsmaximums einsetzt. Das Problem der Kontrastmittelextravasation stellt sich für Messungen der Myokardperfusion

oder auch der Perfusion anderer Organe mit der Magnetresonanztomographie in gleicher Weise wie bei der Elektronenstrahltomographie, da daß für die Magnetresonanztomographie üblicherweise verwendete Gadolinium-DTPA ebenso wie die heute verwendeten nichtionischen jodhaltigen Röntgenkontrastmittel eine Verteilung in den Extrazellulärraum zeigen. Ein Ansatz zur Verbesserung der Meßgenauigkeit für myokardiale Perfusionsbestimmungen besteht in der Entwicklung intravaskulärer Kontrastmittel, z.B. durch Synthese größerer Kontrastmittelmoleküle, die dann nicht mehr den Intravasalraum verlassen. Beispiele für diese Entwicklung im Bereich der Magnetresonanztomographie sind ein Polymer des Gadolinium-DTPA, das Gadolinium-DTPA-Polylysin¹⁶⁷, und die partikulären Eisenoxydkontrastmittel¹⁶⁸. Für Röntgenkontrastmittel sind ebenfalls intravaskulär verbleibende Substanzen entwickelt worden, nämlich in Form von Iopromid-enthaltenden Liposomen¹⁶⁹. Sowohl die intravaskulären Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie als auch für die Röntgendiagnostik müssen jedoch noch zeigen, daß eine ausreichende Elimination stattfindet, so daß eine Anwendung am Menschen zumindest für das Gadolinium-DTPA als auch die Iopromid-haltigen Liposomen im Augenblick nicht routinemäßig möglich ist.

Kontrastmittelrezirkulation wäre eine weitere Fehlerquelle der Perfusionsberechnung. Ein Rezirkulationseffekt kann jedoch meist als ein späterer erneuter Dichteanstieg im zeitlichen Dichteverlauf erkannt werden. Rezirkulationseffekte können außerdem eliminiert werden, indem die gemessene Dichtefunktion einer gammavariaten Kurve angepaßt wird, nämlich der theoretisch zu erwartenden Kurve einer nur einmaligen Indikatorpassage mit anschließender vollständiger Elimination. Dieses Vorgehen eliminiert den Einfluß von Rezirkulationseffekten auf die Dichte-Zeit-Kurve. Damit Rezirkulationseffekte erfolgreich eliminiert werden, ist es

jedoch erforderlich, den Indikator als Bolusinjektion einzubringen, so daß die Menge des verwendeten Kontrastmittels begrenzt werden muß. Die Injektion von 15 ml Iopromid bei einer Injektionsgeschwindigkeit von 4 ml/s bedingt eine Injektionsdauer von etwa 4 s, während größere Kontrastmittelvolumina die Boluscharakteristik ungünstig beeinflussen würden. Die Injektion der höheren Kontrastmitteldosis von 1 ml/kg führte zu einem Injektionsvolumen von 30 ml, so daß selbst bei Erhöhung der Injektionsgeschwindigkeit auf 6 ml/s die Injektion nunmehr 5 s dauerte. Eine höhere Injektionsgeschwindigkeit als 6 ml/s war trotz Verwendung einer motorisierten Injektionspumpe nicht möglich, da bei höheren Injektionsgeschwindigkeiten die üblichen Druckanstiegsgrenzen überschritten wurden, so daß eine Gefäßverletzung oder Beschädigung des Injektionssystems zu befürchten gewesen wäre. Diese Limitationen der Indikatorverdünnungstechnik treffen auch für andere Perfusionsmeßverfahren zu. Zusätzlich zu diesen Limitationen wird gerade die magnetresonanztomographische Myokardperfusionsmessung mit paramagnetischen Kontrastmitteln wie dem Gd-DTPA dadurch erschwert, daß die Beziehung zwischen Kontrastmittelkonzentration und Bildsignalintensität nicht linear ist, sondern bei hohen Kontrastmittelkonzentrationen die Bildsignalintensität in T1-gewichteten Sequenzen wieder abnimmt. Im Gegensatz dazu liegt für Röntgenkontrastmittel eine lineare Beziehung zwischen Bilddichte und der Kontrastmittelkonzentration vor, so daß eine direkte Ableitung der Konzentration aus der als Bildsignalintensität kodierten Dichte möglich ist.

4.2.3.1.3. Randbedingungen der Perfusionsmessung

Die pharmakologische Belastung erschwert Berechnungen der Myokardperfusion durch eine Zunahme des intramyokardialen Blutvolumens im Rahmen der Vasodilatation. Zur Korrektur dieses Einflusses ist eine Messung des myokardialen Blutvolumens vorgeschlagen worden¹⁶⁵, die jedoch bislang für ischämische Myokardsegmente nicht validiert worden ist.

Obwohl die Perfusionsaufnahmeserien schon in Ruhe statistisch signifikante Unterschiede zwischen normalem und ischämischem Myokard aufwiesen, gab es unter diesen Bedingungen deutliche Überschneidungen der gemessenen Perfusionswerte. Eine Ursache für diese Überschneidungen liegt in der Verwendung vordefinierter Meßfelder, die jeweils einen ganzen Myokardquadranten umfaßten. Daher spielt der Einschluß nichtischämischen Myokards in einem später nach Beurteilung der Methylenblauanfärbung als ischämisch definierten Quadranten als Partialvolumeneffekt eine Rolle, während eine Grenzzone relativer Ischämie nach anderen experimentellen Befunden nicht als Erklärung in Betracht kommt¹⁷⁰. Der Vorteil dieser Auswertungsmethode besteht jedoch darin, daß die Auswahl der Meßfelder prospektiv und objektiv war. Solch ein Partialvolumeneffekt erklärt auch, warum bereits in Ruhe die nichtischämischen Myokardsegmente unter RIVA-Ligatur eine Abnahme der Myokardperfusion boten. Außerdem dürfte für diesen Befund auch die hämodynamische Wirkung der RIVA-Ligatur ursächlich gewesen sein, die durch ein vermindertes Herzminutenvolumen ebenfalls einen Rückgang des koronaren Blutflusses bewirken kann.

4.2.4. Klinisches Potential

Das große Interesse an einer computertomographischen Analyse der Myokardperfusion blieb anfangs wegen der geringen zeitlichen Auflösung der konventionellen CT auf Untersuchungen des isolierten Organs beschränkt¹⁷¹. In experimentellen Untersuchungen am schlagenden Herzen erwies sich die geringe Aufnahmegeschwindigkeit der konventionellen CT als wesentliche Limitation¹⁷², so daß diese Methode keine klinische Bedeutung erlangte. Obwohl die Myokardperfusion schon seit über einem Jahrzehnt Ziel elektronenstrahltomographischer Untersuchungen ist, sind bislang wenig klinische Ergebnisse verfügbar. Bildartefakte durch Comptonstreuung und Aufhärtung der Röntgenstrahlen sind potentielle Fehlerquellen der elektronenstrahltomographischen Perfusionsmessung¹⁷³. Der Kontrastmittelbolus könnte außerdem bei seiner Passage des linken Ventrikels durch einen Schatteneffekt zeitweise eine geringere myokardiale Dichte im Bereich der anterioren Wand des linken Ventrikels vortäuschen. In der nun vorliegenden Untersuchung wurde diese mögliche Fehlerquelle durch die Wahl relativ großer Meßfelder, Messung in der Endsystole und die Positionierung des Herzens im Zentrum des Tomographen vermieden¹⁵⁰. Die heute verfügbaren Rekonstruktionsalgorithmen sind darüber hinaus unter Kenntnis dieser Probleme optimiert worden. Bereits vor RIVA-Ligatur durchgeführte Perfusionsmessungen zeigen, daß es keine Dichteunterschiede zwischen den Quadranten gab, so daß ein Schatteneffekt des intraventrikulären Kontrastmittelbolus als potentielle Fehlerquelle ausgeschlossen werden kann. Insofern war es auch nicht notwendig, die Jodkonzentration des Kontrastmittelbolus zu verringern, um einen Schatteneffekt zu kompensieren. Vielmehr zeigen die aktuellen Daten, daß die höhere Kontrastmitteldosis zumindest im Experiment die Erkennung ischämischen Myokards keineswegs

beeinträchtigt. Eine wesentlich niedrigere Dosis hingegen würde den Dichtekontrast zwischen normalem und ischämischem Myokard reduzieren, so daß die Testqualitäten ebenfalls leiden würden. Die Übertragbarkeit auf die klinische Situation ist allerdings durch die größeren Organdimensionen des menschlichen Körpers begrenzt. Diese größeren Dimensionen könnten durch höhere Absorption der Röntgenstrahlen stärker ausgeprägte Rekonstruktionsartefakte bedingen, so daß weitere Untersuchungen zu dieser Frage geboten sind.

Weitere Untersuchungen werden auch zeigen müssen, ob nach der für die Perfusionsquantifizierung verwendeten ersten Passage des Kontrastmittelbolus eine spätere myokardiale Kontrastmittelanreicherung in ischämischen Myokardsegmenten¹⁷⁴ zusätzliche diagnostische Informationen beinhaltet. Messungen der Myokarddicke mehrere Minuten nach der Injektion zeigten eine gegenüber normal perfundiertem Myokard verstärkte Anreicherung des Röntgenkontrastmittels bei schwerer Myokardischämie oder Myokardinfarkten. Eine solche Anreicherung extrazellulär verteilter Kontrastmittel ist auch für die Magnetresonanztomographie gezeigt worden¹⁷⁵. Obwohl zumindest experimentell auf diese Weise verschiedene Grade der Myokardschädigung auch in Hinblick auf einen möglichen Erfolg revaskularisierender Behandlungen dargestellt werden konnten, hat diese Information bislang kaum Eingang in die klinische Praxis gefunden¹⁷⁶.

4.3. Messung von Wandbewegungsstörungen

Die hohe zeitliche Auflösung der Elektronenstrahltomographie gestattet in Verbindung mit der hohen geometrischen Genauigkeit eine detaillierte Analyse

der Vorhof-¹⁷⁷ und Kammerdimensionen¹⁷⁸, der Myokardmasse¹⁷⁹, als auch der Wandbewegungsabläufe¹⁸⁰.

Ein weiterer Zugang zur Erkennung myokardialer Ischämie mit der EBT besteht in der Analyse der Ventrikelkontraktion. Obwohl die nun vorliegenden Daten einen signifikanten Zusammenhang zwischen regionalen Wandbewegungsstörungen und myokardialer Ischämie belegen, zeigt die direkte Korrelation noch den Einfluß wesentlicher anderer Faktoren an (Abb. 67). Frühere Studien haben bereits in Ruhe¹⁸¹ und auch bei Belastung¹⁸² den Zusammenhang zwischen regionalen Wandbewegungsstörungen im EBT und Myokardischämie beschrieben. Dabei blieb die komplexe Geometrie der linksventrikulären Kontraktion ein Hindernis für die valide Ischämiediagnostik¹⁸³. Besonders problematisch ist, daß die Beziehung zwischen Myokardperfusion und -kontraktion nicht linear ist. Infolgedessen zeigten sich inkonstante Zusammenhänge zwischen Wandbewegungsstörungen und anderen Zeichen einer Myokardischämie^{182, 183}. Gleichwohl eignet sich eine Analyse der Myokardbewegung auch mit anderen bildgebenden Verfahren wie z.B. der Echokardiographie und der Magnetresonanztomographie unter pharmakologischer Belastung zur Erkennung von hochgradigen Koronarstenosen¹⁸⁴. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß auch die elektronenstrahltomographische Analyse von myokardialen Wandbewegungsstörungen insbesondere beim Vergleich von Ruhe- und Belastungszuständen ischämische Myokardanteile anzeigen kann, selbst wenn kein linearer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Wandbewegungsstörung und dem Grad der myokardialen Minderdurchblutung besteht. Es wird zukünftigen klinischen Studien vorbehalten bleiben, zu zeigen, ob die Analyse von Wandbewegungsstörungen oder aber die direkte Analyse der Myokardperfusion mit der Elektronenstrahltomographie einen wesentlichen

Beitrag zur Abklärung der koronaren Herzerkrankung zu leisten vermag, und ob dieser Beitrag die Verwendung einer intravenösen Injektion jodhaltigen Röntgenkontrastmittels sowie der für die Untersuchung notwendigen Strahlenexposition rechtfertigen.

4.4. Vergleich mit anderen Methoden der Perfusionsdiagnostik

In der klinischen Anwendung konkurriert die EBT-Perfusionsmessung mit den etablierten Verfahren zur nichtinvasiven Perfusionsbestimmung durch Szintigraphie. Nachteilig sind die mit der Messung verbundene Strahlenexposition und die notwendige Kontrastmittelgabe. Wie bei anderen Belastungsuntersuchungen gibt es eine Reihe von Kontraindikationen¹⁸⁵. Jede Belastungsuntersuchung verlangt außerdem besondere Vorsichtsmaßnahmen und nicht zuletzt speziell weitergebildetes Personal^{186, 187, 188}. Der wesentliche Vorteil besteht im Potential der Elektronenstrahltomographie zur nichtinvasiven Koronardiagnostik durch Koronarkalkbestimmung und kontrastmittelgestützte EBT-Koronarangiographie, so daß bei pathologischen Befunden durch Anschluß einer Perfusionsuntersuchungsserie in derselben Sitzung eine weitreichende Abklärung möglich wird. Selbst die modernen Mehrzeilen-Computertomographen können das Myokard hingegen nicht mit der für eine Perfusionsuntersuchung notwendigen Geschwindigkeit vollständig abbilden. Für die Analyse der Kontrastmittelbolusdynamik kann das retrospektive Gating-Verfahren nicht angewendet werden, da sich die Myokarddicke laufend ändert. Diese Eigenschaft macht die EBT-Perfusionsuntersuchung auch im Vergleich mit den anderen heute verfügbaren Diagnosemethoden zu einer attraktiven Alternative, die allerdings einer weitergehenden klinischen Evaluierung bedarf. Weitere Untersuchungen werden noch zeigen müssen, ob

neben vollständigen Koronarverschlüssen auch hochgradige Stenosen mit der Methode zuverlässig aufgedeckt werden können.

Literatur

- ¹Statistisches Bundesamt (Hrsg.) (1999) Datenreport 1999. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 180-2
- ²American Heart Association. (1999) 2000 Heart and Stroke Statistical update. Dallas, Tx. American Heart Association.
- ³Scanlon PJ, DP Faxon, AM Audet, et al. (1999) ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography. J Am Coll Cardiol 33:1756-1824
- ⁴Mannebach H, C Hamm, D Horstkotte. (2000) 15. Bericht über Leistungszahlen der Herzkatheterlabors in der Bundesrepublik Deutschland. Z Kardiol 89:55-61
- ⁵Bruckenberg E. (1999) Herzbericht 1998 Selbstverlag, Hannover: 82
- ⁶Hounsfield GN. (1973) Computerised transverse axial scanning (tomography). Br J Radiol 46:1016-22
- ⁷Hounsfield GN. (1976) Picture quality of computed tomography. Am J Roentgenol 127:3-9

- ⁸Ter-Pogossian MM, ES Weiss, RE Coleman, BE Sobel. (1976) Computed tomography of the heart. Am J Roentgenol 127:79-90
- ⁹Alfidi RJ, J Haaga, TF Meaney, et al. (1975) Computed tomography of the thorax and abdomen. Radiology 117:257-64
- ¹⁰Alfidi RJ, WJ MacIntyre, JR Haaga. (1976) The effects of biological motion on CT resolution. Am J Roentgenol 127:11-5
- ¹¹Higgins CB. (1981) Computed tomography of the heart. Radiology 140:535-6
- ¹²Knollmann F, R Halfmann, J Regn, M Loebe, R Ewert, R Hetzer, R Felix. (1999) Motion artifacts in cardiac CT - The Novacor left ventricular assist device and its implications for clinical imaging. Acta Radiol 40: 569-77
- ¹³Sagel S, RJ Stanley, RG Evens. (1976) Early clinical experience with motionless whole-body computed tomography. Radiology 119:321-30
- ¹⁴Felix R, K Lackner, H Simon, E Grube, P Thurn. (1978) Das Herz im "schnellen" Computertomogramm. Fortschr Röntgenstr 129:401-9
- ¹⁵Thelen M, C Düber, P Wolff, R Erbel, T Hoffmann. (1985) Quantitative kardiale Computertomographie. Fortschr Röntgenstr 142:616-24

- ¹⁶Kalender WA, W Seissler, E Klotz, et al. (1990) Spiral volumetric CT with single breathhold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. Radiology 176:181-3
- ¹⁷Lackner K, P Thurn. (1980) EKG-gesteuerte Kardiocomputertomographie. Fortschr Röntgenstr 132:164-9
- ¹⁸Hahn N, K Lackner, W Eichelkraut, et al. (1985) Die Computertomographie des Herzens. Fortschr Röntgenstr 142:610-6
- 19Lackner K, P Landwehr, V v Uexküll, HJ Biersack. (1985) Die Bestimmung der globalen Auswurfraction des linken Ventrikels mit der EKG-gesteuerten Kardiocomputertomographie. Fortschr Röntgenstr 142:625-32
- ²⁰Hu H. (1999) Multislice helical CT. Med Phys 26:5-18
- ²¹Woodhouse CE, WR Janowitz, M Viamonte. (1997) Coronary arteries: retrospective cardiac gating technique to reduce cardiac motion artifact at spiral CT. Radiology 204:566-9
- ²²Ohnesorge B, T Flohr, C Becker, et al. (2000) Herzbildgebung mit schneller, retrospektiv EKG-synchronisierter Mehrschichtspiral-CT. Radiologe 40:111-7

²³Knollmann FD, Loebe M, et al. (1999) Radiologic Anatomy of Ventricular Assist Devices. J Thorac Imaging 14: 293-299

²⁴Bazett HC. (1920) An analysis of the time-relations of electrocardiograms. Heart 7:353

²⁵Knollmann FD, J Mäurer, W Wlodarczyk, J Böck, R Felix. (1996) Fourier phase mapping of the human heart. Invest Radiol 31:43

²⁶Shemesh J, A Tenenbaum, KK Kopecky, et al. (1997) Coronary calcium measurements by double helix computed tomography. Invest Radiol 32:503-6.

²⁷Wegener OH. (1978) Die Computertomographie des Mediastinums. Fortschr Röntgenstr 129:727-35

²⁸Schultz E. (1985) Computertomographieverfahren. Thieme, Stuttgart 73-82

²⁹Nagel HD. (1999) Strahlenexposition in der Computertomographie. Zentralverband Elektrotechnik und Elektronikindustrie e.V. Frankfurt

³⁰Hidajat N, RJ Schröder, M Wolf, T Vogl, R Felix. (1997) Meßgrößen zur Charakterisierung der Patientenexposition in der Computertomographie und ihre Bedeutung für die Risikoabschätzung. Radiologe 37:464-9

- ³¹Becker C, M Schätzl, H Feist, et al. (1999) Abschätzung der effektiven Dosis für Routineprotokolle beim konventionellen CT, Elektronenstrahl-CT und bei der Koronarangiographie. Fortschr Röntgenstr 170:99-104
- ³²McCollogh CH, FE Zink, RL Morin. (1994) Radiation dosimetry for electron beam CT. Radiology 192:637-43
- ³³Kuon E, E Lang. (1996) Strahlenbelastung invasiver kardialer Diagnostik: Größenordnung, Einflußfaktoren und Hinweise zur Minimierung der Strahlendosis. Z Kardiol 85:543-52
- ³⁴Broadhead DA, B McCallum, ML Davies, K Faulkner, CL Chapple. (1997) The impact of cardiology on the collective dose in the north of england. Br J Radiol 70:429-7
- ³⁵Zorzetto M, A Fontanelli, G Morocutti, G Bernardi. (1997) Radiation exposure to patients and operators during diagnostic cathetrization and coronary angioplasty. Cathet Cardiovasc Diagn 40:352
- ³⁶Henschke CI, DI McCauley, et al. (1999) Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. Lancet 354: 99-105
- ³⁷Galanksi M, G Stramm, HS Stender. (2000) Zur Novellierung der Röntgen- und Strahlenschutzverordnung. Radiologe 40: M61-88

- ³⁸Hosenpud JD, LE Bennett, BM Keck, B Fiol, MM Boucek, RJ Novick. (1999)
The registry of the international society for heart and lung
transplantation: sixteenth official report - 1999. J Heart Lung Transplant
18:611-26
- ³⁹Bieber CP, EB Stinson, NE Shumway, R Payne, J Kosek. (1970) Cardiac
transplantation in man. VII: cardiac allograft pathology. Circulation
41:753-72
- ⁴⁰Johnson DE, EL Alderman, JS Schroeder, et al. (1991) Transplant coronary
artery disease: histopathologic correlations with angiographic
morphology. J Am Coll Cardiol 17:449-57
- ⁴¹St Goar FG, FJ Pinto, EL Alderman, et al. (1992) Intracoronary ultrasound in
cardiac transplant recipients: in vivo evidence of "angiographically
silent" intimal thickening. Circulation 85:979-87
- ⁴²Arnett EN, JM Isner, DR Redwood, et al. (1979) Coronary Artery Narrowing
in Coronary Heart Disease: Comparison of Cineangiographic and
Necropsy Findings. Ann Intern Med 91:350-6
- ⁴³Glagov S, E Weisenberg, CK Zarins, R Stankunavicius, GJ Kolettis. (1987)
Compensatory Enlargement of Human Atherosclerotic Coronary Arteries.
N Engl J Med 316:1371-5

- ⁴⁴Pethig K, B Heublein, T Wahlers. (1997) Impact of plaque burden on compensatory enlargement of coronary arteries in cardiac allograft vasculopathy. *Am J Cardiol* 79:89-92
- ⁴⁵Mintz GS, JJ Popma, KM Kent, et al. (1995) Patterns of calcification in coronary artery disease. *Circulation* 91:1959-65
- ⁴⁶Smart FW, CM Ballantyne, B Cocanouer, et al. (1991) Insensitivity of noninvasive tests to detect coronary artery vasculopathy after heart transplantation. *Am J Cardiol* 67:243-7
- ⁴⁷RA O'Rourke, BH Brundage, et al. (2000) ACC/AHA expert consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation* 102:126-40
- ⁴⁸Lackner K, R Janson, R Felix, H Simon, P Thurn. (1979) Koronarverkalkung und Gefäßquerschnitt bei der koronaren Herzerkrankung. *Fortschr Röntgenstr* 130:19-26
- ⁴⁹Agatston AS, WR Janowitz, FJ Hildner, NR Zusmer, M Viamonte, F Detrano. (1990) Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 15:827-32

- ⁵⁰Budoff MJ, D Georgiou, A Brody, et al. (1996) Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease. *Circulation* 93:898-904
- ⁵¹Detrano R, T Hsiai, S Wang, et al. (1996) Prognostic value of coronary calcification and angiographic stenosis in patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 27:285-90
- ⁵²Arad Y, LA Spadaro, K Goodman, A Lledo-Perez, S Sherman, G Lerner, AD Guerci. (1996) Predictive value of electron beam computed tomography of the coronary arteries. *Circulation* 93:1951-3
- ⁵³Guerci AD, LA Spadaro, KJ Goodman, A Liedo-Perez, D Newstein, G Lerner, Y Arad. (1998) Comparison of electron beam computed tomography scanning and conventional risk factor assessment for the prediction of angiographic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 32:673-9
- ⁵⁴Erbel R, A Schmermund, D Baumgart, et al. (1998)
Elektronenstrahltomographie - Nichtinvasive Diagnostik der koronaren Atherosklerose. *Deutsches Ärzteblatt* 95:B-879-85
- ⁵⁵Rumberger JA, T Behrenbeck, JF Breen, PF Sheedy. (1998) Coronary calcification by electron beam computed tomography and obstructive coronary artery disease: a model for costs and effectiveness of diagnosis as compared with conventional cardiac testing methods. *J Am Coll Cardiol* 33:453-62

- ⁵⁶Raggi P, TQ Callister, B Cooil, DJ Russo, NJ Lippolis, RE Patterson. (2000) Evaluation of chest pain in patients with low to intermediate pretest probability of coronary artery disease by electron beam computed tomography. *Am J Cardiol* 85:283-8
- ⁵⁷Baldwin JC, SA Lemaire, RJ Bing. (1999) Transplantation of the heart. In: Bing RJ. *Cardiology - the evolution of the science and the art*. 2nd Ed. Rutgers University Press, New Brunswick, 104-17
- ⁵⁸Carrel A. (1910) Latent life of arteries. *J Exp Med* 12:460-5
- ⁵⁹Rickenbach PR, FJ Pinto, A Chenzbraun, et al. (1995) Incidence and severity of transplant coronary artery disease early and up to 15 years after transplantation as detected by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 25:171-7
- ⁶⁰Barbir M, T Bowker, P Ludman, A Mitchell, D Wood, M Yacoub. (1994) Ultrafast computed tomography scanning for detection of coronary disease in cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 74:941-4
- ⁶¹Knollmann FD, Bocksch W, Spiegelsberger S, Hetzer R, Felix R, Hummel M. (2000) Electron Beam Computed Tomography in the Assessment of Coronary Artery Disease After Heart Transplantation. *Circulation* 101: 2078-82

⁶²Metz CE. (1986) ROC Methodology in radiologic imaging. Invest Radiol 21:720-33

⁶³Metz CE. (1989) Some practical issues of experimental design and data analysis in radiological ROC studies. Invest Radiol 24:234-45

⁶⁴Lazern F, M Barbir, N Banner, P Ludman, A Mitchell, M Yacoub. (1997) Coronary calcification detected by ultrafast computed tomography is a predictor of cardiac events in heart transplant recipients. Transplant Proc 29:572-5

⁶⁵Stanford W. (1999) Why not optimism? (letter) Radiology 211:287-8

⁶⁶Callister TQ, B Cooil, SP Raya, NJ Lipolis, DJ Russo, P Raggi. (1998) Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. Radiology 208:807-14

⁶⁷Kajinami K, H Seki, N Takekoshi, H Mabuchi. (1997) Coronary calcification and coronary atherosclerosis: site by site comparative morphologic study of electron beam computed tomography and coronary angiography. J Am Coll Cardiol 29:1549-56

- ⁶⁸Adamzik M, A Schmermund, JE Reed, S Adamzik, T Behrenbeck, PF Sheedy. (1999) Comparison of two different software systems for electron-beam CT derived quantification of coronary calcification. Invest Radiol 34:767-73
- ⁶⁹Yoon HC, JG Goldin, LE Greaser III, J Sayre, GC Fonarow. (2000) Interscan variability in coronary artery calcium quantification in a large asymptomatic patient population. Am J Roentgenol 174:803-9
- ⁷⁰Zatz LM. (1976) The effect of the kVp level on EMI values. Radiology 119:683-8
- ⁷¹Carr JJ, JR Crouse III, DC Goff jr., RB D'Agostino jr., NP Peterson, GL Burke. (2000) Evaluation of subsecond gated helical CT for quantification of coronary artery calcium and comparison with electron beam CT. Am J Roentgenol 174:915-21
- ⁷²Becker CR, TF Jakobs, S Aydemir, et al. (2000) Helical and single-slice conventional CT versus electron beam CT for the quantification of coronary artery calcification. Am J Roentgenol 174:543-7
- ⁷³Shemesh J, S Apter, J Rozenman, et al. (1995) Calcification of coronary arteries: detection and quantification with double-helix CT. Radiology 197:779-83

- ⁷⁴Flamm SD. (1998) Coronary arterial calcium screening: ready for prime time?
Radiology 208:571-2
- ⁷⁵Janowitz WR. (1999) Coronary artery calcium. (Letter) Radiology 211:288-9
- ⁷⁶Erbel R, Moshage W (1999) Tätigkeitsbericht Arbeitsgruppe
Elektronenstrahltomographie. Z Kardiol 88:45-65
- ⁷⁷Wexler L, Brundage B, Crouse J, et al. (1996) Coronary artery calcification:
pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical
implications. AHA Scientific statement. Circulation 94:1175-92
- ⁷⁸Gohlke H, Mathes P, Fleck E, Keil U, Rost P (1997) Empfehlungen zur
umfassenden Risikoverringerung für Patienten mit koronarer
Herzerkrankung. Z Kardiol 86:776-7
- ⁷⁹Brundage (1995) BH. Beyond perfusion with ultrafast computed tomography.
Am J Cardiol 75:69D-73D
- ⁸⁰Raggi P, TQ Callister, B Cooil, et al. (2000) Identification of patients at
increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-
beam computed tomography. Circulation 101:850-5

- ⁸¹Rumberger JA, PF Sheedy, JF Breen, RS Schwartz. (1997) Electron beam computed tomographic coronary calcium score cutpoints and severity of associated angiographic lumen stenosis. *J Am Coll Cardiol* 29:1542-8
- ⁸²Mautner SL, GC Mautner, J Froehlich, et al. (1994) Coronary artery disease: prediction with in vitro electron beam CT. *Radiology* 192:625-30
- ⁸³Pflugfelder PW, DR Boughner, L Rudas, WJ Kostuk. (1993) Enhanced detection of cardiac allograft arterial disease with intracoronary ultrasonographic imaging. *Am Heart J* 125:1583-91
- ⁸⁴Ventura H, CJ White, SP Jain, FW Smart, A Jain, DD Staleton, TJ Collins, SR Ramee. (1993) Assessment of intracoronary morphology in cardiac transplant recipients by angioscopy and intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 72:805-9
- ⁸⁵Pasic M, M Loebe, M Hummel, O Grauhan, J Hofmeister, Y Weng, R Hetzer. (1996) Heart transplantation: a single center experience. *Ann Thorac Surg* 62:1685-90
- ⁸⁶Gao HZ, SA Hunt, EL Alderman, D Liang, AC Yeung, JS Schroeder. (1997) Relation of donor age and preexisting coronary artery disease on angiography and intracoronary ultrasound to later development of accelerated allograft coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 29:623-9

- ⁸⁷Tuzcu EM, RE Hobbs, et al.. (1995) Occult and frequent transmission of atherosclerotic coronary disease with cardiac transplantation. *Circulation* 91:1706-13
- ⁸⁸Botas J, FJ Pinto, D Liang, JS Schroeder, SN Oesterle, EL Alderman, RL Popp, AC Yeung. (1995) Influence of preexistent donor coronary artery disease on the progression of transplant vasculopathy. *Circulation* 92:1126-32
- ⁸⁹Kapadia SR, SE Nissen, et al. (1998) Development of transplantation vasculopathy and progression of donor-transmitted atherosclerosis. *Circulation* 98:2672-8
- ⁹⁰Friedrich GJ, NY Moes, VA Mühlberger, et al. (1994) Detection of intralesional calcium by intracoronary ultrasound depends on the histologic pattern. *Am Heart J* 128:435-41
- ⁹¹Bielak LF, RB Kaufman, PP Moll, CH McCollough, RS Schwartz, PF Sheedy. (1994) Small lesions in the heart identified at electron beam CT: calcification or noise? *Radiology* 192:631-6
- ⁹²Schultz E, R Felix. (1978) Phantommessungen zum räumlichen Auflösungsvermögen und zum Partial-Volume-Effect bei der Computertomographie. *Fortschr Röntgenstr* 129:673-8

- ⁹³Rumberger JA, DB Simmons, LA Fitzpatrick, PF Sheedy, RS Schwartz. (1995) Coronary artery calcium area by electron beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. *Circulation* 92:2157-62
- ⁹⁴Wexler L, B Brundage, J Crouse, R Detrano, V Fuster, J Maddahi, J Rumberger, W Stanford, R White, K Taubert. (1996) Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implication. A statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 94:1175-92
- ⁹⁵Mautner GC, SL Mautner, J Froehlich, IW Feuerstein, MA Proschan, WC Roberts, JL Doppman. (1994) Coronary artery calcification: assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation. *Radiology* 192:619-23
- ⁹⁶Baumgart D, A Schmermund, G Goerge, M Haude, J Ge, M Adamzik, C Sehnert, K Altmaier, D Groenemeyer, R Seibel, R Erbel. (1997) Comparison of electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 30:57-64
- ⁹⁷Simons DB, RS Schwartz, WD Edwards, PF Sheedy, JF Breen, JA Rumberger. (1992) Noninvasive definition of anatomic coronary artery disease by ultrafast computed tomography scanning: a quantitative pathologic comparison study. *J Am Coll Cardiol* 20:1118-26

- ⁹⁸Spes CH, V Klauss, H Mudra, et al. (1999) Diagnostic and prognostic value of serial dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment of cardiac allograft vasculopathy. *Circulation* 100:509-15
- ⁹⁹Baron MG. (1994) Significance of coronary artery calcification. *Radiology* 192:613-4
- ¹⁰⁰Kostamaa H, J Donovan, S Kasaoka, J Tobis, L Fitzpatrick. (1999) Calcified plaque cross-sectional area in human arteries: correlation between intravascular ultrasound and undecalcified histology. *Am Heart J* 137:482-8
- ¹⁰¹Halle AA III, G DiSciascio, EK Massin, et al. (1995) Coronary angioplasty, atherectomy and bypass surgery in cardiac transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 26: 120-8
- ¹⁰²Kobashigawa JA, S Katznelson, H Laks, et al. (1995) Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 333:621-7
- ¹⁰³Callister TQ, P Raggi, B Cooil, NJ Lippolis, D Russo. (1998) Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med* 339:1972-8

- ¹⁰⁴Berger M. (1998) Lipidsenkende Therapie zur Primärprävention der koronaren Herzkrankheit - contra lipidsenkende Therapie. Z Kardiologie 87 Suppl. 2:210-3
- ¹⁰⁵Pharoah PDP, W Hollingworth. (1996) Cost effectiveness of lowering cholesterol concentration with statins in patients with and without pre-existing coronary heart disease: life table method applied to health authority population. BMJ 312:1443-8
- ¹⁰⁶Kübler W, J Kreuzer. (1999) Primäre und sekundäre Prävention der koronaren Herzerkrankung: Was können wir uns leisten? Z Kardiologie 88:85-9
- ¹⁰⁷Barbir M, F Lazem T Bowker, et al. (1997) Determinants of transplant-related coronary calcium detected by ultrafast computed tomography scanning. Am J Cardiol 79:1606-9.
- ¹⁰⁸Katznelson L, DI Rosenthal, MS Rosol, et al. (1998) Using quantitative CT to assess adipose distribution in adult men with acquired hypogonadism. Am J Roentgenol 170:423-7
- ¹⁰⁹Zamboni M, F Armellini, I Sheiban, M DeMarchi, T Todesco, IA Bergamo-Andreis. (1992) Relation of body fat distribution in men and degree of coronary narrowings in coronary artery disease. Am J Cardiol 70:1135-8

- ¹¹⁰Peiris AN, MS Sothmann, RG Hoffmann. (1989) Adiposity, fat distribution, and cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 110:1985-9
- ¹¹¹Levine JA, A Ray, MD Jensen. (1998) Relation between chubby cheeks and visceral fat. *N Engl J Med* 339:1946-7
- ¹¹²Knollmann FD, M Hummel, R Hetzer, R Felix. (2000) Computed tomography of heart transplant recipients : spectrum of disease. *Radiographics* 20:1637-48
- ¹¹³Hierholzer J, G Benndorf, T Lehmann, et al. (1996) Epidural lipomatosis: case report and literature review. *Neuroradiology* 38:343-8
- ¹¹⁴Olbricht CJ. (1999) Lipidstoffwechselstörungen nach Organtransplantation. *Deutsches Ärzteblatt* 96:B-326-7
- ¹¹⁵Knollmann FD, J Mäurer, H Schedel, TJ Vogl, R Felix. (1996) Stichverletzung des Zwerchfells? *Radiologe* 36:89-91
- ¹¹⁶Mayo-Smith W, CW Hayes, BM Biller, A Klibanski, H Rosenthal, DI Rosenthal. (1989) Body fat distribution meaasured with CT. *Radiology* 170:515-8

- ¹¹⁷Horber FF, RM Zurcher, H Herren, MA Crivelli, G Robotti, FJ Frey. (1986) Altered body fat distribution in patients with glucocorticoid treatment and in patients on long-term dialysis. *Am J Clin Nutr* 43:758-69
- ¹¹⁸Anker SD, PP Ponikowski, AL Clark, et al. (1999) Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J* 20:683-93
- ¹¹⁹Valantine HA, JS Schroeder. (1995) Recent advances in cardiac transplantation. *N Engl J Med* 333:660-1
- ¹²⁰Young JB. (1999) Allograft vasculopathy. *Circulation* 100:458-60
- ¹²¹Constanzo MR, DC Naftel, MR Pritzker, et al. (1998) Heart transplant coronary disease detected by coronary angiography: a multi-institutional study of postoperative donor and recipient risk factors. *J Heart Lung Transplant* 17:744-53
- ¹²²Budoff MJ, DM Shavelle, DH Lamont, et al. (1998) Usefulness of electron beam computed tomography scanning for distinguishing ischemic from nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 32:1173-8
- ¹²³Knollmann FD, Felix R. (2000) Neue Wege der bildgebenden Herzdiagnostik mit der Elektronenstrahltomographie. *Z Kardiol* 89 Suppl.7:VII/11-VII/18

- ¹²⁴ Knollmann FD, M Pasic, et al. (1998) Elektronenstrahl-
Computertomographie in der Herzchirurgie. Radiologe 38: 1045-1053
- ¹²⁵ Knollmann FD, Hetzer R, Felix R. (2000) Nutzen patientenbezogener
Kontrastmittelprotokolle für die kardiovaskuläre Computertomographie
Röntgenpraxis 52: 335-
- ¹²⁶ Claussen CD, G Linke, R Felix, B Lochner, HJ Weinmann, OH Wegener.
(1982) Bolusgeometrie und –dynamik nach intravenöser
Kontrastmittelijektion. Fortschr Röntgenstr. 137:212-6
- ¹²⁷ Krause W. (1996) Application of pharmacokinetics to computed
tomography. Invest Radiol 31:91-100
- ¹²⁸ Hittmair K, P Wunderbaldinger, D Fleischmann. (1999) Bolusoptimierte CT-
Angiographie. Radiologe 39: 93-9
- ¹²⁹ Bae KT, JP Heiken, JA Brink. (1998) Aortic and hepatic contrast medium
enhancement at CT. Radiology 207:647-55
- ¹³⁰ Chernoff DM, Ritchie CJ, Higgins CB (1997) Evaluation of electron beam
CT coronary angiography in healthy subjects. Am J Roentgenol 169: 93-9

- ¹³¹Achenbach S, Moshage W, Ropers D, Nossen J, Daniel WG (1998) Value of electron beam computed tomography for the noninvasive detection of high-grade coronary artery stenoses and occlusions. *N Engl J Med* 339:1964-71
- ¹³²Schmermund A, Rensing BJ, Sheedy PF, Bell MR, Rumberger JA (1998) Intravenous electron beam computed tomographic coronary angiography for segmental analysis of coronary artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1998 31:1547-54
- ¹³³Reddy GP, Chernoff DM, Adams JR, Higgins CB (1998) Coronary artery stenoses: assessment with contrast-enhanced electron beam CT and axial reconstructions. *Radiology* 1998 208:167-72
- ¹³⁴Rensing B, Bongaerts A, Van Geuns RJ, Van Ooijen P, Oudkerk M, De Feyter PJ (1998) Intravenous coronary angiography by electron beam computed tomography: a clinical evaluation. *Circulation* 98:2509-2512
- ¹³⁵Budoff MJ, Oudiz RJ, Zalace CP, et al. (1999) Intravenous three-dimensional coronary angiography using contrast enhanced electron beam computed tomography. *Am J Cardiol* 83:840-5
- ¹³⁶Meyer J, Breithardt G, Erbel R, et al. (1997) Leitlinie Koronare Herzkrankheit/Angina pectoris. *Z Kardiol* 87:907-11

- ¹³⁷Bareman TM, Gray RJ, Whiting JS, et al (1987) Prospective evaluation of ultrafast cardiac computed tomography for determination of coronary bypass graft patency. *Circulation* 75:1018-24.
- ¹³⁸Stanford W, Brundage BH, MacMillan R, et al (1988) Sensitivity and specificity of assessing coronary bypass graft patency with ultrafast computed tomography: results of a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 12:1-7
- ¹³⁹v Smekal A, Knez A, Seelos KC, et al. (1997) Vergleich von ultraschneller Computertomographie, Magnetresonanztomographie und selektiver Angiographie zum Nachweis der Durchgängigkeit koronarer Bypässe. *Fortschr Röntgenstr* 166:185-91
- ¹⁴⁰Achenbach S, Moshage W, Ropers D, Nossen J, Bachmann K (1997) Noninvasive, three-dimensional visualization of coronary artery bypass grafts by electron beam tomography. *Am J Cardiol* 79:856-61
- ¹⁴¹Erbel R, M Haude, et al. (1998) Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. *N Engl J Med* 339:1672-8
- ¹⁴²Schömig A, A Kastrati, et al. (2000) Coronary stenting plus platelet glycoprotein Iib/IIIa receptor blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 343:385-91

- ¹⁴³Weiss RM, Grover-McKay M (1994) Assessment of coronary artery patency with cine computed tomography in a dog model of occlusion-reperfusion. *Invest Radiol* 29:168-71
- ¹⁴⁴Pump H, Möhlenkamp S, Sehnert C, et al (1998) Electron beam CT in the noninvasive assessment of coronary stent patency. *Acad Radiol* 5:858-62
- ¹⁴⁵Achenbach S, Moshage W, Bachmann K (1997) Detection of high-grade restenosis after PTCA using contrast-enhanced electron beam CT. *Circulation* 96:2785-8
- ¹⁴⁶Schannwell CM (1998) Stufendiagnostik bei Verdacht auf Restenose nach PTCA - Klinik, Ergometrie und dann Streßechokardiographie? *Z Kardiol* 82 Suppl. 2:215-17
- ¹⁴⁷Osterpey A (1998) Stufendiagnostik bei Verdacht auf Restenose nach PTCA - Klinik, Ergometrie und dann Koronarangiographie? *Z Kardiol* 82 Suppl. 2:218-19
- ¹⁴⁸He Z-X, TD Hedrick, CM Pratt, et al. (2000) Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia. *Circulation* 101:244-51

- ¹⁴⁹Jaschke W, Gould RG, Assimakopoulos PA, Lipton MJ (1987) Flow measurements with a high-speed computed tomography scanner. *Med Phys* 14:238-43
- ¹⁵⁰Rumberger JA, Feiring AJ, Lipton MJ, Higgins CB, Ell SR, Marcus ML (1987) Use of ultrafast computed tomography to quantitate regional myocardial perfusion. *J Am Coll Cardiol* 9:59-69
- ¹⁵¹Weiss RM, EA Otoadese, MP Noel, SC DeJong, SC Heery. (1994) Quantification of absolute regional myocardial perfusion using cine computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 23:1186-93
- ¹⁵²Knollmann FD, Muschick P, Krause W, Hausmann H, Hetzer R, Felix R. (2001) Detection of Myocardial Ischemia by Electron Beam Computed Tomography. *Acta Radiol*, in press
- ¹⁵³Darsee JR, RA Kloner, E Braunwald. (1981) Demonstration of lateral and epicardial border zone salvage by flurbiprofen using an in vivo method for assessing myocardium at risk. *Circulation* 63:29-35
- ¹⁵⁴Gould KL. (1978) Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. *Am J Cardiol* 41:267-78

- ¹⁵⁵Labovitz AJ, Pearson AC, Chaitman BR. (1988) Doppler and two-dimensional echocardiographic assessment of ventricular function before and after intravenous dipyridamole testing for detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 62:1180-5
- ¹⁵⁶Wilke N, Simm C, Zhang J, et al. (1993) Contrast-enhanced first pass myocardial perfusion imaging: correlation between myocardial blood flow in dogs at rest and during hyperemia. *Magn Res Med* 29:485-97
- ¹⁵⁷Brown KA. (1993) Exercise Dipyridamole myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 34:2061-3
- ¹⁵⁸Feldman RL, Nichols WW, Pepine CJ, Conti CR. (1981) Acute effect of intravenous Dipyridamole on regional coronary hemodynamics and metabolism. *Circulation* 64:333-344
- ¹⁵⁹Granato JE, Watson DD, Belardinelli L, Cannon JM, Beller GA. (1990) Effects of dipyridamole and aminophylline on hemodynamics, regional myocardial blood flow and thallium-201 washout in the setting of a critical coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 16:1760-70
- ¹⁶⁰Becker M, Beglinger R. (1982) Hemodynamic and cardiac and respiratory changes during enflurane-monoanaesthesia in Gottingen minipig. *Anaesthesist* 31:145-50

- ¹⁶¹Ogilby JD, Kegel JG, Heo J, Iskandrian AE. (1998) Correlation between hemodynamic changes and tomographic sestamibi imaging during dipyridamole-induced coronary hyperemia. *J Am Coll Cardiol* 31:75-82
- ¹⁶²Becker LC. (1978) Conditions for vasodilator-induced coronary steal in experimental myocardial ischemia. *Circulation* 57:1103-10
- ¹⁶³Gould RG. (1992) Perfusion quantification by ultrafast computed tomography. *Invest Radiol* 27:S18-21
- ¹⁶⁴Wolfkiel CJ, Ferguson JL, Chomka EV, et al. (1987) Measurement of myocardial blood flow by ultrafast computed tomography. *Circulation* 76:1262-1273
- ¹⁶⁵Bell MR, Lerman LO, Rumberger JA. (1999) Validation of minimally invasive measurement of myocardial perfusion using electron beam computed tomography and application in normal volunteers. *Heart* 81:628-35
- ¹⁶⁶Hopper KD, TJ Mosher, CJ Kasales, TR TenHave, DA Tully, JS Weaver. (1997) Thoracic spiral CT: delivery of contrast material pushed with injectable saline solution in a power injector. *Radiology* 205:269-71
- ¹⁶⁷Saeed M, MF Wendland, et al. (1991) Myocardial infarction: assessment with an intravascular MR contrast medium. *Radiology* 180:153-60

- ¹⁶⁸ Rozenman Y, X Zou, HL Kantor. (1990) Cardiovascular MR imaging with iron oxide particles: utility of a superparamagnetic contrast agent and the role of diffusion in signal loss. *Radiology* 175:655-9
- ¹⁶⁹ Sachse A, JU Leike, et al. (1997) Biodistribution and computed tomography blood-pool imaging of polyethylene glykol-coated iopromide-carrying liposomes. *Invest Radiol* 32:44-50
- ¹⁷⁰ Murdock RH, DM Harlan, JJ Morris, WW Pryor jr., FR Cobb. (1983) Transitional blood flow zone between ischemic and nonischemic myocardium in the awake dog. *Circ Res* 52:451-9
- ¹⁷¹ Higgins CB, PT Siemers, W Schmidt, JD Newell. (1979) Evaluation of myocardial ischemic damage of various ages by computerized transmission tomography. *Circulation* 60:284-91
- ¹⁷² Hahn N, K Lackner, W Eichelkraut, et al. (1985) Die Computertomographie des Herzens - Technik zur numerischen Bewertung der Perfusion ischämischer Myokardbezirke. *Fortschr Röntgenstr* 142:610-6
- ¹⁷³ Rumberger JA, MB Bell. (1992) Measurement of myocardial perfusion and cardiac output using intravenous injection methods by ultrafast (Cine) computed tomography. *Invest Radiol* 27:S40-6

- ¹⁷⁴Naito H, H Saito, M Takamiya, et al. (1992) Quantitative assessment of myocardial enhancement with iodinated contrast medium in patients with ischemic heart disease by using ultrafast x-ray computed tomography. *Invest Radiol* 27:436-42
- ¹⁷⁵Saeed M, MF Wendland, Y Takehara, T Masui, CB Higgins. (1992) Reperfusion and irreversible myocardial injury: identification with a nonionic MR imaging contrast medium. *Radiology* 182: 675-83
- ¹⁷⁶Higgins CB. Prediction of myocardial viability by MRI. *Circulation* (1999) 99:727-9
- ¹⁷⁷Kircher B, Abbott JA, Pau S, et al. (1991) Left atrial volume determination by biplane two-dimensional echocardiography: validation by cine computed tomography. *Am Heart J* 121:864-71
- ¹⁷⁸Reiter SJ, Rumberger JA, Feiring AJ, Stanford W, Marcus ML (1986) Precision of measurements of right and left ventricular volume by cine computed tomography. *Circulation* 74:890-900
- ¹⁷⁹Rumberger JA, T Behrenbeck, JR Breen, JE Reed, BJ Gersh. (1993) Nonparallel changes in global left ventricular chamber volume and muscle mass during the first year after transmural myocardial infarction in humans. *J Am Coll Cardiol* 21:673-82

- ¹⁸⁰Rumberger JA, Weiss RM, Feiring AJ, et al. (1989) Patterns of regional diastolic function in the normal human left ventricle: an ultrafast computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol* 14:119-26
- ¹⁸¹Farmer D, MJ Lipton, CB Higgins, H Ringertz, PB Dean, R Sievers, DP Boyd. (1985) In vivo assessment of left ventricular wall and chamber dynamics during transient myocardial ischemia using cine computed tomography. *Am J Cardiol* 55:560-5
- ¹⁸²Budoff MJ, R Gillespie, D Georgiou, KA Narahara, WJ French, I Mena, BH Brundage. (1998) Comparison of exercise electron beam computed tomography and sestamibi in the evaluation of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 81:682-7
- ¹⁸³Schmermund A, Gerber T, Behrenbeck T, et al. (1998) Measurement of myocardial infarct size by electron beam computed tomography. *Invest Radiol* 33:313-21
- ¹⁸⁴Nagel E, HB Lehmkuhl, et al. (1999) Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI. *Circulation* 99:763-70
- ¹⁸⁵Schlant RC, GC Friesinger, JJ Leonard. (1990) Clinical competence in exercise testing. *J Am Coll Cardiol* 16:1061-5

¹⁸⁶Strauss WH, DD Miller, MD Wittry, et al. (1998) Procedure guideline for myocardial perfusion imaging. J Nucl Med 39:918-23

¹⁸⁷Gibbons RJ, GJ Balady, JW Beasley, et al. (1997) ACC/AHA guidelines for exercise testing. J Am Coll Cardiol 30:260-315

¹⁸⁸Pina IL, GJ Balady, P Hanson, et al. (1995) Guidelines for clinical exercise testing laboratory. Circulation 91:912-21

Danksagungen

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. R. Felix - für anhaltende Anleitung und Förderung.

Herrn Prof. Dr. med. R. Hetzer - für Empfänglichkeit gegenüber neuen Ideen, kritische Anregung und fortgesetzte Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. W. Krause, Herrn Dr. rer. nat. P. Muschick und Herrn R. Woloszczak, Schering AG, Berlin - ohne deren freundliche Unterstützung die Untersuchungen zur Pharmakokinetik der Kontrastmittelwirkungen und zur kontrastmittelgestützten Quantifizierung der Myokardperfusion nicht möglich gewesen wären.

Frau Dr. rer. nat. J. Regn, Siemens AG, Forchheim, deren Kooperation die Anwendung der Spiralcomputertomographie am Herzen ermöglicht hat.

Herrn PD Dr. med. M. Hummel, Herrn PD Dr. med. M. Loebe, Herrn Dr. med. Dr. ing. J. Müller, Frau Dr. med. S. Spiegelsberger, und Herrn Dr. med. W. Bocksch, Kliniken für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie und Kardiologie, Deutsches Herzzentrum Berlin - für Zuspiel und Ermutigung in experimentellen und klinischen Projekten.

Den Mitarbeitern der Strahlenklinik der Charité, Campus Virchow-Klinikum, insbesondere Herrn Dr. B. Gebauer, Herrn Dr. N. Hidajat, Herrn cand. med. C. Stöckigt, Frau C. Schmucker und Herrn K. Helmig, und der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie am Deutschen Herzzentrum Berlin, vor allem Sr.

H. Schultheiss und Sr. H. Kriegler, für treue Unterstützung bei den experimentellen und klinischen Untersuchungen.